

11281

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

ANALISIS COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD ELECTRICA DE DIVERSAS
ESTRUCTURAS CEREBRALES EN GATOS SOMETIDOS A ISQUEMIA-ANOXIA
CEREBRAL GLOBAL AGUDA. EFECTO DE LA NIMODIPINA.

T E S I S

QUE PRESENTA EL MAESTRO EN CIENCIAS

JOSE MIGUEL CERVANTES ALFARO

PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS BIOMEDICAS

AREA DE FARMACOLOGIA

DIRECTOR DE TESIS: DOCTOR CARLOS M. CONTRERAS PEREZ

MEXICO, D.F. 1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

CONTENIDO	PAG
RESUMEN.....	2
SUMMARY.....	4
ANTECEDENTES.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	21
RESULTADOS.....	31
DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	49
BIBLIOGRAFIA.....	69

RESUMEN

El análisis experimental de los mecanismos fisiopatológicos del daño cerebral provocado por la isquemia-anoxia cerebral global aguda y la investigación de procedimientos que prevengan, impidan, o disminuyan el daño de los componentes celulares del sistema nervioso central en tales condiciones, han sido motivo de interés en los últimos años. En particular, las alteraciones de los mecanismos de regulación de la concentración intracelular de Ca^{++} y el ingreso excesivo de este ion en las células nerviosas, en el cual posiblemente estén involucrados canales de calcio susceptibles a los efectos de 1,4-dihidropiridinas, han sido señalados como fenómenos clave en la fisiopatología del daño provocado por la isquemia-anoxia en diversas estructuras cerebrales y como objetivo del tratamiento farmacológico en contra del daño cerebral post-isquemia.

En el presente estudio se investigaron los efectos de nimodipina, un compuesto con estructura 1,4-dihidropiridina, bloqueador de canales de calcio, sobre las alteraciones de la actividad multineuronal y del electroencefalograma de diversas estructuras cerebrales; así como, sobre la deficiencia neurológica provocadas por isquemia-anoxia cerebral global aguda en gatos implantados a permanencia con electrodos bipolares concéntricos en formación reticular mesencefálica, hipocampo dorsal, amígdala basolateral, núcleo central medial del tálamo, hipotálamo ventromedial y putamen; así como, con agujas de acero inoxidable sobre la corteza parieto-occipital. Bajo anestesia con halotano, bloqueo neuromuscular y ventilación mecánica controlada, los animales fueron expuestos a un período de 12-14 min de isquemia-anoxia cerebral global aguda provocada por paro cardiorrespiratorio de 10 min de duración y hasta 4 min de maniobras de reanimación, en condiciones controladas de presión arterial, PaO_2 , $PaCO_2$, pH, deficiencia de base y glucosa en sangre arterial. Se estudiaron dos grupos de gatos. I: sin tratamiento, solvente de nimodipina en infusión continua iv; II: con tratamiento, nimodipina 1 $\mu g/kg/min$ en infusión continua iv durante 6 h a partir de 30 min del inicio del paro cardiorrespiratorio.

La actividad multineuronal y el electroencefalograma desaparecieron durante el período de isquemia-anoxia y se recuperaron progresivamente durante las horas siguientes (animales con bloqueo neuromuscular y ventilación mecánica controlada) de tal manera que 6 h después, la frecuencia (número de descargas por segundo) de la actividad multineuronal en la amígdala y el putamen fue similar al

control previo a la isquemia-anoxia y significativamente menor en la formación reticular mesencefálica, el hipocampo, el núcleo central medial del tálamo y el hipotálamo ventromedial en los animales sin tratamiento. La administración de nimodipina en los animales con tratamiento redujo significativamente el incremento progresivo de la actividad multineuronal de la formación reticular mesencefálica, el hipocampo, la amígdala y el putamen, que fue observado en los animales sin tratamiento. En estos últimos se registraron espigas aisladas, trenes de espigas, grupos de ondas rápidas 12-20 Hz y abundantes ondas lentas en el electroencefalograma de la corteza y de las estructuras subcorticales durante las 6 h inmediatas post-isquemia; en cambio, la administración de nimodipina en los gatos con tratamiento, redujo significativamente la magnitud de estos fenómenos electroencefalográficos o los suprimió. La isquemia-anoxia cerebral provocó una reducción significativa de la actividad multineuronal del hipocampo y amígdala durante los 7 días post-isquemia en la situación conductual atento quieto; este fenómeno fue contrarrestado por la administración de nimodipina en los animales con tratamiento en los cuales la frecuencia de la actividad multineuronal registrada del 1o ó 2o al 7o día post-isquemia en las estructuras subcorticales durante la situación conductual atento quieto, no difirió significativamente del control previo al episodio de isquemia-anoxia. Durante este período, la deficiencia neurológica de los animales tratados con nimodipina fue significativamente menor que la de los animales sin tratamiento.

Los resultados del presente estudio indican la participación importante de los canales de calcio, susceptibles a los efectos de 1,4-dihidropiridinas, en los mecanismos fisiopatológicos de la isquemia-anoxia cerebral que pueden dar lugar a la lesión de los componentes neuronales de diversas estructuras cerebrales. Asimismo, muestran que el bloqueo del ingreso de calcio a través de estos canales por efecto de la nimodipina reduce las alteraciones de la actividad eléctrica cerebral y favorece la recuperación funcional del sistema nervioso que ha sido expuesto a isquemia-anoxia cerebral global aguda. Este fenómeno afecta de manera diferente la actividad multineuronal de estructuras cerebrales muy susceptibles a la isquemia-anoxia (hipocampo, amígdala) y la actividad multineuronal de estructuras cerebrales poco susceptibles (núcleo central medial del tálamo, hipotálamo ventromedial) al daño post-isquemia.

SUMMARY.

Experimental analysis of the pathophysiologic mechanisms which result in brain damage following a period of acute, total, cerebral ischemia-anoxia; as well as investigations concerning the procedures which could prevent, reduce, or suppress the injury of cellular components of the central nervous system, have been a matter of interest in the recent years. It has been suggested that alterations of cellular mechanisms which regulate intracellular calcium levels, as well as the abnormally increased calcium entry into neurons, possibly through voltage operated calcium channels sensitive to 1,4-dihydropyridines, are a key pathophysiologic phenomenon which could result in damage of neuronal components of different brain structures following cerebral ischemia-anoxia; thus, these mechanisms could be a target for the pharmacological treatment counteracting brain damage induced by ischemia-anoxia.

The effects of nimodipine, a 1,4-dihydropyridine calcium channel blocker, upon alterations of multineuronal activity and electroencephalogram of several brain structures; as well as on the neurological deficit induced by acute, total, cerebral ischemia-anoxia, were investigated in cats. Bipolar concentric electrodes were chronically implanted in the mesencephalic reticular formation, dorsal hippocampus, basolateral amygdala, nucleus centralis medialis, ventromedial hypothalamus, and putamen; and stainless steel needles were placed over the parieto-occipital cortex. Cats were exposed to a 12-14 min period of total, cerebral ischemia-anoxia induced by a 10 min cardiorespiratory arrest, and 2-4 min for reanimation manœuvres, which were carried out under halotane anesthesia, neuromuscular blockage, and mechanical ventilation. Mean arterial pressure, PaO₂, PaCO₂, pH, base deficit and blood glucose were also carefully controlled. Two groups of cats were studied. I: without treatment, continuous iv administration of nimodipine vehicle; II: with treatment, continuous iv administration of nimodipine, 1 µg/kg/min, during 6 h starting 30 min after the beginning of the cardiorespiratory arrest.

Multineuronal activity and electroencephalogram were suppressed during the period of ischemia-anoxia but they became progressively recovered (cats under neuromuscular blockage and mechanical ventilation), so that 6 h later, the frequency (number of discharges/sec) of the multineuronal activity was similar to that observed before the

ischemia-anoxia in amygdala and putamen; but it was significantly low in the mesencephalic reticular formation, hippocampus, nucleus centralis medialis, and ventromedial hypothalamus in the animals without treatment. Administration of nimodipine in the animals with treatment significantly reduced the progressive increase of multineuronal activity of the mesencephalic reticular formation, hippocampus, amygdala and putamen as compared with animals without treatment. Isolated spikes, trains of spikes, intermittent bursts of fast 12-20 Hz waves, and delta-like waves appeared in the electroencephalogram of parieto-occipital cortex and subcortical structures in the cats without treatment throughout the immediate 6 h following the ischemia-anoxia; however, nimodipine administration significantly reduced or suppressed these electrographic phenomena in the cats with treatment. A significant reduction of multineuronal activity of hippocampus and amygdala was observed during 7 days after the acute, total cerebral ischemia-anoxia, when the cats without treatment were in the quiet alert condition; nimodipine administration counteracted this reduction of multineuronal activity. Thus, the frequency of the multineuronal activity of subcortical structures observed from the 1st or the 2nd day to the 7th day post-ischemia was not significantly different from their control values, observed before the ischemia-anoxia in the quiet alert condition. Cats with treatment showed neurological deficit scores significantly lower than those of cats without treatment in the days following the ischemia-anoxia.

The present experimental results suggest that calcium channels sensitive to 1,4-dihydropyridines could have a relevant participation in the pathophysiological mechanisms leading to damage of the neuronal components of several brain structures following acute, total cerebral ischemia-anoxia. Besides, the effect of nimodipine, blocking the calcium entry into neurons through these calcium channels, reduces the alterations of brain electrical activity and improves the functional recovery of the central nervous system when it has been exposed to acute, total cerebral ischemia-anoxia. Under this pathophysiological condition, the multineuronal activity of brain structures highly susceptible to ischemia-anoxia (hippocampus, amygdala) was affected in a different manner to that affecting multiunit activity of brain structures less susceptible to ischemia-anoxia (nucleus centralis medialis, ventromedial hypothalamus).

ANTECEDENTES.

El análisis experimental de los mecanismos fisiopatológicos del daño cerebral provocado por isquemia-anoxia cerebral global aguda, el conocimiento de sus características y la investigación de procedimientos terapéuticos que prevengan, impidan o disminuyan el daño irreversible de los componentes celulares del sistema nervioso central ha sido motivo de especial interés en los últimos años. Esto se debe en gran parte al avance de procedimientos que permiten efectivamente la reanimación cardíaca en pacientes que han sufrido paro cardiorrespiratorio y a la evidencia acumulada acerca de la capacidad del sistema nervioso central para soportar, bajo ciertas condiciones, las alteraciones provocadas por períodos relativamente prolongados de isquemia-anoxia global que aun cuando son compatibles con la vida, dan lugar a secuelas neurológicas de naturaleza y magnitud diversas ¹⁻¹².

Las evidencias obtenidas en animales de experimentación sometidos a isquemia-anoxia cerebral global aguda y en seres humanos que han sufrido este tipo de fenómenos han permitido identificar un conjunto de mecanismos fisiopatológicos que tienen lugar en el sistema nervioso

central que se relacionan con el daño neuronal irreversible. Estos incluyen: alteraciones de los procesos metabólicos neuronales y del metabolismo cerebral; modificaciones del flujo de iones al través de la membrana neuronal y la de las células gliales; lipoperoxidación de los componentes de la membrana celular y de las membranas de los organelos intracelulares; activación de enzimas citosólicas que pueden provocar autólisis celular; incremento anormal de la liberación de diversos neurotransmisores y alteraciones de la transmisión sináptica en los componentes neuronales de diversas estructuras cerebrales; actividad epileptoide; edema intersticial y aumento del tono del músculo liso vascular que dan lugar a los fenómenos de "no reflujo" e hipoperfusión post-isquemia ¹³⁻³⁵.

La interacción de los diversos fenómenos fisiopatológicos provocados por la isquemia-anoxia cerebral global aguda es compleja y sus consecuencias sobre la integridad anatomofuncional del sistema nervioso se relacionan con la duración de la isquemia-anoxia, con la vulnerabilidad de los componentes celulares de las diversas regiones cerebrales ante este fenómeno y con la aplicación oportuna de procedimientos terapéuticos efectivos contra el daño neuronal ^{13, 15, 18-20, 24, 28-29, 34-45}. Diversos estudios indican asimismo, que la magnitud del daño cerebral post-isquemia depende principalmente de las alteraciones

fisiopatológicas que ocurren desde los primeros minutos hasta 18-24 h después del episodio de isquemia-anoxia global aguda; aunque también se ha mostrado daño neuronal adicional debido a fenómenos fisiopatológicos que pueden iniciarse 24 h después del episodio de isquemia-anoxia ^{24, 28-29, 34-46}.

La posibilidad de reducir el daño cerebral se ha basado en parte en la administración inmediata (dentro de los primeros 60 min a partir del episodio de isquemia-anoxia) de fármacos que impiden o contrarrestan uno o varios de esos mecanismos fisiopatológicos. Con este propósito se han utilizado: anestésicos generales (tiopental, alfaxalona-alfadolona), antagonistas de receptores opioides (naloxona), bloqueadores de canales de calcio en la membrana celular (flunarizina, nifedipina, nimodipina), anticonvulsivantes (difenhidantoína), antagonistas de los receptores de glutamato, benzodiazepinas y otros fármacos ⁴⁷⁻⁴⁷.

Las alteraciones de los mecanismos de regulación de la concentración intraneuronal de Ca^{++} provocadas por la isquemia-anoxia, dan lugar al ingreso de cantidades anormalmente grandes de calcio libre y al incremento anormal de la concentración de este ion en los distintos componentes celulares del sistema nervioso central. Estas alteraciones parecen constituir factores claves como desencadenantes de un conjunto de eventos celulares que ocurren "en cascada" y

pueden dar lugar a daño neuronal irreversible y lisis de diversos componentes estructurales de las neuronas; en parte mediante alteraciones anatomo-funcionales que tienen lugar en las neuronas mismas y en parte mediante alteraciones vasculares que originan fenómenos de "no reflujo" y de hipoperfusión post-isquemia, aun cuando se hubieran restaurado condiciones adecuadas de perfusión y oxigenación cerebrales luego del episodio de isquemia-anoxia.

Se ha mostrado que la lipoperoxidación de los fosfolípidos de la membrana celular que puede dar lugar a la autólisis de las neuronas en el período inmediato (minutos a horas) post-isquemia, es consecuencia de la activación de fosfolipasa A2 debida al incremento de la concentración de Ca^{++} libre intracelular. Asimismo, el incremento de la concentración intracelular de Ca^{++} libre provoca la liberación excesiva de neurotransmisores excitatorios, como glutamato, los cuales incrementan a su vez el ingreso de Ca^{++} en las neuronas post-sinápticas, provocando despolarización e incremento de excitabilidad en diversas estructuras cerebrales susceptibles al daño neuronal post-isquemia. De esta manera se favorece la ocurrencia de fenómenos fisiopatológicos dependientes del incremento anormal de Ca^{++} libre intracelular que pueden dar lugar a daño neuronal irreversible en estas estructuras. Diversas alteraciones del metabolismo celular provocadas por el

incremento de Ca^{++} intracelular también dan lugar a la producción de radicales peróxido libres, los cuales son capaces de contribuir de manera importante al daño irreversible de los componentes membranales de las neuronas y de las cadenas de ADN. La ruptura de una o las dos cadenas del ADN también puede ocurrir como consecuencia de la actividad de nucleasas debida al incremento de Ca^{++} libre intracelular y provoca la consiguiente alteración de la síntesis de proteínas funcionales y estructurales que puede provocar daño neuronal irreversible en el término de varios días post-isquemia. También se ha reportado que, durante las primeras horas siguientes al episodio de ischemia-anoxia cerebral, el incremento anormal de Ca^{++} libre intracelular en el músculo liso de los vasos cerebrales, así como los efectos de prostaglandinas vasoconstrictoras sintetizadas a partir de los productos resultantes de la lipoperoxidación de la membrana celular provocan el incremento anormal del tono del músculo liso vascular y este fenómeno prolonga o incrementa la ischemia en estructuras cerebrales específicas mediante el fenómeno de hipoperfusión post-isquemia ¹⁵.

15-29, 58, 68-71.

Estas evidencias han originado gran interés por el estudio de los efectos de fármacos bloqueadores de la translocación membranal de Ca^{++} , sobre diversos aspectos de la fisiopatología del daño cerebral consecutivo a

isquemia-anoxia ^{94, 98, 100, 102-104} y como una posible medida terapéutica efectiva contra el daño cerebral inducido por isquemia-anoxia cerebral en seres humanos ¹⁰⁵⁻¹⁰⁶. Estos estudios han sugerido que los canales de calcio susceptibles a los efectos de 1,4-dihidropiridinas ¹⁰⁷⁻¹¹¹ están involucrados en el ingreso anormal de calcio a las neuronas y al músculo liso de los vasos cerebrales en el período post-isquemia. En efecto, diversos fármacos con esta estructura química previenen la ocurrencia de alteraciones celulares o tisulares debidas al ingreso excesivo de Ca⁺⁺ en esos componentes del sistema nervioso central.

En particular, diversos estudios han proporcionado evidencia que sustenta el beneficio de la administración de nimodipina (2- metoxietil- 1,4-dihidro- 2,6-dimetil- 4- (3-nitrofenil)-3,5 piridincarboxilato), un bloqueador de canales de calcio con estructura 1,4-dihidropiridina ¹¹², contra el daño provocado por isquemia-anoxia cerebral parcial o total en el sistema nervioso central. Dicho beneficio se ha atribuido al efecto vasodilatador del fármaco como consecuencia del bloqueo del ingreso de Ca⁺⁺ en el músculo liso de los vasos cerebrales, lo cual podría contrarrestar el fenómeno de hipoperfusión post-isquemia en el tejido cerebral; así como, a los efectos del bloqueo del ingreso de Ca⁺⁺ en las neuronas mismas, lo cual podría impedir o reducir las alteraciones fisiopatológicas post-isquemia

dependientes del incremento anormal de Ca^{++} intracelular en estas células ⁵⁴, ⁶⁰, ⁷²⁻⁷⁶, ⁷⁹⁻⁸⁰, ⁸²⁻⁸⁶, ⁸⁸⁻⁸⁹, ⁹³⁻⁹⁸, ¹⁰²⁻¹⁰⁴. En relación con este último efecto, se ha reportado que existe una distribución preferente de los sitios receptores a 1,4-dihidropiridinas en los componentes moleculares de los canales de calcio en las dendritas y en los somas de las neuronas ubicadas en estructuras cerebrales clasificadas como muy susceptibles al daño provocado por isquemia-anoxia ¹⁰¹, ¹⁰⁷⁻¹¹¹. Estudios recientes en nuestro laboratorio ¹¹³ muestran los efectos preferentes de nimodipina sobre la actividad neuronal de componentes de estructuras cerebrales muy vulnerables al daño post-isquemia. En efecto, la administración de nimodipina, $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en infusión continua iv, redujo significativamente la frecuencia de la actividad multineuronal del hipocampo en gatos paralizados, con ventilación mecánica controlada. En cambio, esta dosis de nimodipina no provocó modificaciones de la frecuencia de la actividad multineuronal de la formación reticular mesencefálica, amígdala basolateral, núcleo central medial del tálamo, hipotálamo ventromedial y putamen.

Por ello, se ha planteado la necesidad de ampliar los estudios existentes acerca del efecto de nimodipina contra el daño cerebral provocado por isquemia-anoxia cerebral global aguda, mediante modelos en animales de experimentación que remedien condiciones fisiopatológicas que pueden ser

originadas por ese evento 54, 77, 97, 99-100.

Por otra parte, el fenómeno de vulnerabilidad neuronal se ha sustentado originalmente en estudios histopatológicos que han mostrado diferencias importantes en la naturaleza y magnitud del daño neuronal consecutivo a períodos prolongados de isquemia-anoxia cerebral global aguda, en las diversas regiones del sistema nervioso central y aun dentro de la misma estructura cerebral. Así, luego de un período de isquemia-anoxia pueden encontrarse en un cierto núcleo diferentes proporciones de neuronas con daño irreversible junto con neuronas que conservan características morfológicas compatibles con su posible funcionamiento. De esta manera, se han señalado como regiones muy vulnerables a las estructuras del sistema límbico, particularmente el hipocampo y en especial a las células piramidales de CA1; el complejo amigdalino, principalmente las regiones central y basolateral; el cerebelo, en especial las células de Purkinje; el cuerpo estriado, especialmente las neuronas de tamaño mediano y pequeño; las capas 3, 5 y 6 de la corteza cerebral; y diversos conglomerados neuronales del tallo cerebral, incluyendo posiblemente a la formación reticular mesencefálica, los núcleos oculomotores y el fascículo longitudinal medial. En cambio, otras regiones del sistema nervioso central menos vulnerables a la isquemia-anoxia incluyen: el tálamo, algunas estructuras del cuerpo estriado

formadas por neuronas de mayor tamaño, los núcleos subtalámicos, la sustancia negra, el hipotálamo y la médula espinal 36-37, 39-42, 44-45, 114-118.

La investigación de los fenómenos que determinan la diferente vulnerabilidad de las diversas estructuras nerviosas y aun de diferentes neuronas ante la isquemia-anoxia, ha sido motivo de especial interés como parte importante de los mecanismos fisiopatológicos del daño cerebral consecutivo a isquemia-anoxia y como punto de partida para sustentar las posibilidades de éxito de diferentes procedimientos tendientes a reducir el daño cerebral en tales condiciones. Así, la diferente vulnerabilidad de las estructuras cerebrales a la isquemia-anoxia se ha relacionado con características diferentes de la irrigación cerebral en los períodos pre y post-isquemia; con las características morfológicas de los diferentes tipos neuronales; con las características funcionales de las sinapsis operadas por diversos neurotransmisores y sus receptores en las células nerviosas; con la presencia y magnitud de diversos componentes bioquímicos neuronales cuyas modificaciones parecen jugar un papel importante en la fisiopatología del daño neuronal. Entre estos últimos, algunos procesos involucrados en los mecanismos de regulación de la concentración intraneuronal de Ca^{++} se modifican y como consecuencia dan lugar al

incremento excesivo de Ca^{++} libre intraneuronal asociado a la isquemia-anoxia, lo cual parece ocurrir en forma preferente en células nerviosas ubicadas en estructuras cerebrales mayormente susceptibles al daño consecutivo a la isquemia-anoxia 21, 23, 28-29, 68-71, 118-123.

En la mayoría de los estudios se ha dado especial relevancia al curso temporal de las alteraciones de los componentes intra y extracelulares en el sistema nervioso central que ocurren en las primeras horas a partir del episodio de isquemia-anoxia y se ha tratado de establecer su significación fisiopatológica mediante su correlación con el curso temporal de las modificaciones del electroencefalograma, de las respuestas piramidales evocadas y de la impedancia de la corteza cerebral durante las primeras horas a partir del episodio de isquemia-anoxia. También se ha utilizado la evaluación sistemática de las deficiencias neurológicas de los animales como único indicador del estado funcional del sistema nervioso central, los días subsecuentes al episodio de isquemia-anoxia 18, 25-31, 36, 38, 41, 51-52, 56, 60, 68-71, 78, 85, 92, 95, 124.

Pocos estudios han abordado el análisis de la actividad eléctrica neuronal asociada con los fenómenos fisiopatológicos atribuibles a la isquemia-anoxia en estructuras cerebrales específicas; sin embargo, se han

identificado modificaciones en la descarga neuronal unitaria que pueden ser relevantes como parte de los mecanismos fisiopatológicos inmediatos y tardíos inducidos por la isquemia-anoxia en estructuras cerebrales muy vulnerables. En particular, el notable incremento de la frecuencia de la descarga neuronal unitaria en las células de la región CA1 del hipocampo y en menor proporción en la corteza cerebral 7 a 24 h después de un período de 5 min de isquemia-anoxia, corresponde a un incremento de la demanda y utilización de glucosa en dichas estructuras ¹²⁸⁻¹³¹. Por otra parte, se ha sugerido que dicho incremento de la descarga neuronal y la modificación del patrón de descarga en forma de grupos de potenciales de acción, pueden estar relacionados con el ingreso de cantidades anormalmente grandes de Ca⁺⁺ en las células del hipocampo y su depósito en las mitocondrias, en forma similar a lo que ocurre en los estados epileptiformes ^{24, 28-29, 67-71, 99, 132-134}.

Recientemente hemos estudiado las características de la actividad multineuronal (AMN) de la formación reticular mesencefálica y su correlación con fenómenos electroencefalográficos y neurológicos en gatos implantados a permanencia con electrodos bipolares, concéntricos (alambre de nicromo, 60µm de diámetro dentro de una cánula de acero inoxidable). Estos animales fueron expuestos a isquemia-anoxia cerebral global aguda como consecuencia de un

paro cardiorrespiratorio de 10 min de duración ⁴³. El estudio se realizó mediante el registro del electroencefalograma y de la actividad multineuronal, así como la evaluación de la deficiencia neurológica de los animales durante cada uno de los siete días subsecuentes al episodio de isquemia-anoxia y se encontraron alteraciones significativas de la descarga multineuronal de la formación reticular mesencefálica durante el estado de alerta, en comparación con el control previo al paro cardiorrespiratorio y con la descarga multineuronal de la formación reticular mesencefálica de gatos incluidos en el estudio que recibieron tratamiento con alfaxalona-alfadolona inmediatamente después de la isquemia-anoxia.

En efecto, una gran dispersión de la distribución de frecuencias de la actividad multineuronal de la formación reticular mesencefálica se correlacionó con signos electroencefalográficos de lesión cerebral y con índices de deficiencia neurológica significativamente mayores en los animales no tratados, como consecuencia de la presencia de anormalidad en el diámetro pupilar, pérdida o disminución de la percepción del dolor, del reflejo de retiramiento y de la reacción de apoyo de las extremidades, del reflejo pupilar a la luz y del reflejo de orientación al ruido. Estas alteraciones neurológicas se observaron 7 días después del episodio de isquemia-anoxia en los animales no tratados. Por

el contrario, la ausencia de estas alteraciones de la actividad eléctrica cerebral y una deficiencia neurológica significativamente menor en los animales tratados con alfaxalona-alfadolona sustentó la eficacia de este fármaco contra el daño cerebral provocado por isquemia-anoxia global aguda.

Este efecto del esteroide anestésico puede atribuirse a su capacidad de contrarrestar algunos mecanismos fisiopatológicos asociados con el daño cerebral ¹⁹. ⁴⁸⁻⁴⁹. ⁵⁴, ¹³⁵⁻¹³⁶. Para ello posiblemente tenga gran importancia el incremento de la actividad GABAérgica provocada por el fármaco en los componentes neuronales de estructuras cerebrales muy vulnerables ante las alteraciones anatomo-funcionales provocadas por la isquemia-anoxia ¹³⁷⁻¹³⁹, con la consiguiente inhibición de la actividad neuronal y la reducción de los requerimientos de oxígeno y glucosa que ocurre con diferente magnitud en distintas estructuras cerebrales por efecto del esteroide anestésico y que adopta diferencias significativas en zonas cerebrales señaladas como muy susceptibles al daño provocado por isquemia-anoxia ¹³⁴.

En vista de los resultados de los estudios referentes a las modificaciones de la actividad eléctrica provocadas por isquemia-anoxia en algunas estructuras cerebrales, así como de la diferente vulnerabilidad de las estructuras cerebrales

al daño provocado por la isquemia-anoxia, parece importante el análisis comparativo de las características de la actividad eléctrica de las estructuras cerebrales muy susceptibles y de las estructuras cerebrales poco susceptibles al daño provocado por isquemia-anoxia global aguda; lo mismo cuando no se interfiere con los mecanismos fisiopatológicos originados por la isquemia-anoxia, que cuando se pretende modificarlos mediante la administración de fármacos.

Con base en los antecedentes expuestos puede suponerse que la naturaleza y magnitud de las alteraciones anatomofuncionales provocadas por la isquemia-anoxia cerebral global aguda en diversas estructuras cerebrales dependerá de la vulnerabilidad específica de cada estructura ante esta situación fisiopatológica, lo cual se reflejará en las características de la actividad multineuronal y del electroencefalograma luego de un período de isquemia-anoxia cerebral, de manera diferente en las estructuras cerebrales muy vulnerables y en las estructuras cerebrales poco vulnerables. Asimismo, cabe esperar que la administración de nimodipina reduzca las alteraciones anatomofuncionales provocadas por la isquemia-anoxia en estructuras del sistema nervioso central y que este efecto se manifieste como disminución de las alteraciones de la actividad multineuronal

y del electroencefalograma, provocadas por la isquemia-anoxia cerebral global aguda.

El presente estudio se ha diseñado con el propósito de comparar las características de la actividad multineuronal de algunas estructuras cerebrales muy susceptibles y otras poco susceptibles al daño provocado por isquemia-anoxia cerebral global aguda inducida por paro cardiorrespiratorio de 10 min de duración en gatos: a) durante las primeras 6 h a partir de este evento, b) durante los días siguientes al episodio de isquemia-anoxia; tanto en animales tratados con nimodipina como en animales sin este tratamiento.

MATERIAL Y METODOS.

Se utilizaron doce gatos adultos (9 hembras y 3 machos). En cada uno de los animales se implantaron a permanencia electrodos bipolares concéntricos en las siguientes estructuras cerebrales: formación reticular mesencefálica (FRM), hipocampo (HIP), amígdala basolateral (AMG), hipotálamo ventromedial (HVM), núcleo central medial del tálamo (NCM) y putamen (PUT). Los electrodos se construyeron con alambre de nicromo (60 μ m de diámetro) aislado, colocado dentro de una cánula de acero inoxidable calibre 25, cubierta de barniz aislante excepto en una pequeña superficie de 1 mm en la punta; de tal manera que el extremo del alambre de nicromo con su área de sección descubierta rebasó 1 mm la punta de la cánula. Asimismo, se colocaron dos agujas de acero inoxidable en el hueso suprayacente a la corteza parieto-occipital como electrodos corticales y un electrodo de referencia en el seno frontal. Los electrodos se unieron a las terminales de un conector, el cual se fijó al cráneo de cada gato mediante cemento acrílico.

Diez días después de la implantación se obtuvieron en cada gato registros simultaneos del electroencefalograma (EEG) de la corteza parieto-occipital, así como del EEG y la

actividad multineuronal de las estructuras subcorticales en la condición de alerta, atento quieto. La técnica básica para el registro de EEG y actividad multineuronal en estas condiciones ha sido descrita anteriormente ⁶³, 140-142.

Cada animal se colocó en una jaula sonoamortiguada que permite la observación y el registro de la actividad eléctrica cerebral en papel (Polígrafo Grass mod 7) y cinta magnética (Ampex). Los potenciales de acción de mayor magnitud (usualmente los potenciales contenidos en el tercio superior del registro de la actividad multineuronal) fueron seleccionados de la actividad multineuronal total de las estructuras subcorticales por medio de un circuito de compuerta; los potenciales seleccionados alimentaron a un circuito generador de escalera el cual daba lugar a un escalón cuando recibía cada potencial de acción y una vez admitidos 20 potenciales se restauraba el nivel de cero para reiniciar otro escalamiento. La salida del generador de escalera se conectó al sistema de operación de las pajillas del polígrafo, de tal manera que el número de escaleras registradas en el papel por unidad de tiempo fue un indicador gráfico de la frecuencia de la actividad multineuronal.

Se efectuaron también dos evaluaciones neurológicas en dos días sucesivos de acuerdo con el procedimiento descrito por Todd y col. ⁵¹, el cual permite evaluar: nivel de conciencia, 0-15 puntos; respiración, 0-10 puntos; pares

craneales, 0-14 puntos (tamaño pupilar, reflejos a la luz, reflejo oculocefálico, reflejo corneal, reacción de orientación al ruido, sensación facial, reflejo nauseoso); reflejos espinales, 0-16 puntos (tono muscular, reflejo flexor al dolor); patrones conductuales, 0-20 puntos (alimentación, acicalamiento); actividad motora, 0-25 puntos (carretillando, oposición a la extensión). En esta evaluación neurológica un animal normal debe obtener 0 puntos, en tanto que un animal con deficiencia neurológica severa puede obtener hasta 100 puntos (estado premortem). En el presente estudio sólo se incluyeron los animales con puntaje de cero.

Doce días después de la implantación, una vez obtenidos dichos registros de EEG, AMN y efectuadas las evaluaciones neurológicas, cada uno de los animales fue sometido a un paro cardiorrespiratorio de 10 min de duración seguido por las maniobras de reanimación correspondientes.

Bajo anestesia con halotano se intubó la tráquea, se administró bromuro de pancuronio $0.136 \mu\text{M}/\text{kg}$ ($100 \mu\text{g}/\text{kg}$) iv para inducir bloqueo neuromuscular y se inició ventilación mecánica controlada por medio de un respirador (Bird Mark VIII) con fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) de 21%, frecuencia respiratoria de 12/min, volumen corriente suficiente para mantener la presión de CO_2 en sangre arterial (PaCO_2) entre 30-35 mm Hg y presión positiva al

final de la espiración (PPFE) de 2 cm H₂O.

Se colocó una cánula en la arteria femoral para registro de la presión arterial media y otra cánula en la aurícula derecha. Se obtuvieron muestras de 1 cc de sangre arterial cada 30 min para determinar: glucosa, pH, presión de O₂ en sangre arterial (PaO₂), PaCO₂, deficiencia de base; en caso necesario se efectuaron las correcciones adecuadas para mantener sus valores dentro de límites fisiológicos. Los bordes de las heridas se infiltraron con lidocaína.

Se suspendió la administración de halotano para tomar un registro del EEG y de la actividad multineuronal previo al paro cardiorrespiratorio y se reanudó enseguida la administración del anestésico para proseguir con las siguientes maniobras. Se instaló un electrodo en la aurícula derecha al través del catéter venoso y su posición se corroboró mediante el registro del electrocardiograma intracavitario. A continuación se provocó fibrilación ventricular mediante el paso de corriente eléctrica (60 Hz, 5-10 V, 2-5 seg) entre la punta del electrodo intra-auricular y un electrodo subcutáneo colocado en la pared torácica a nivel de la punta del corazón; al mismo tiempo se interrumpió la ventilación mecánica controlada y se ocluyó la cánula traqueal durante 10 min. Estas maniobras dieron lugar a la suspensión de la sistole y diástole cardíacas de tal manera

que durante dicho período de paro cardiorrespiratorio, la presión arterial media permaneció con valor inferior a 10 mm Hg. A partir del paro cardiorrespiratorio se suspendió la administración de halotano.

Al término de los 10 min de paro cardiorrespiratorio se iniciaron las maniobras de reanimación: ventilación mecánica con oxígeno 100%, masaje cardíaco externo para elevar la presión arterial máxima a 90-100 mm Hg; bicarbonato de sodio, 2 mM/kg iv; gluconato de calcio, 23.24 μ M/kg (10 mg/kg) iv; epinefrina, 0.068 μ M/kg (15 μ g/kg) iv. La fibrilación ventricular se suprimió mediante la descarga de corriente eléctrica de 15-25 J, generada por un desfibrilador Mennen-Cardiopak y aplicada sobre la pared torácica. Esta maniobra usualmente provocó la aparición de actividad cardíaca sinusal lenta e irregular. Se normalizó el ritmo cardíaco mediante la administración de sulfato de atropina, 0.072 μ M/kg (0.05 mg/kg) iv y clorhidrato de lidocaína, 3.69 μ M/kg (1 mg/kg) iv. La reanimación se consideró completa y exitosa cuando la presión arterial media recuperó los valores previos al paro cardiorrespiratorio, entre 90-100 mm Hg en un período no mayor de 4 min a partir del inicio de la reanimación. Esta fue una condición indispensable para la inclusión de cada uno de los animales en el estudio.

A partir del final de las maniobras de reanimación se mantuvo la presión arterial media entre 90-100 mm Hg. La

ventilación mecánica se ajustó para mantener la PaCO_2 entre 32-38 mm Hg, la FiO_2 fue 100% hasta la terminación de la ventilación mecánica, la PPFEE 2-4 cm H_2O . Se corrigió la alteración del pH del plasma antes de 30 min a partir del paro cardiorrespiratorio, mediante la administración de bicarbonato de sodio. Se determinaron: glucosa, pH, PaCO_2 , PaO_2 , y deficiencia de base a los 10, 30 y 240 min a partir de la reanimación y se efectuaron las maniobras necesarias para su corrección inmediata cuando fue necesario.

Los animales de experimentación fueron asignados al azar de la siguiente manera:

Grupo I. Sin tratamiento (6 gatos). Treinta minutos después del inicio del paro cardiorrespiratorio se administró a cada gato la cantidad de solvente de nimodipina correspondiente a la cantidad del fármaco por kg de peso que recibieron los animales del grupo II.

Grupo II. Con tratamiento (6 gatos). Treinta minutos después del inicio del paro cardiorrespiratorio se administró a cada gato nimodipina (Bayer) $0.0024 \mu\text{M}/\text{kg}/\text{min}$ ($1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) iv durante 6 horas en un volumen de 10 ml/h.

La solución de nimodipina fue preparada a partir de una solución de 10 mg de nimodipina / 50 ml de solvente, la cual fue diluida con solución de NaCl 0.9% hasta una concentración de 20 µg/ml. Se preparó una solución equivalente con solvente para su administración en los gatos del grupo I. Las soluciones de nimodipina fueron preservadas cuidadosamente de cualquier exposición a la luz, tanto durante su preparación como durante su administración.

Durante la administración de nimodipina o vehículo cada uno de los animales de los grupos sin tratamiento y con tratamiento se mantuvieron paralizados con bromuro de pancuronio y ventilación mecánica durante 6 h a partir del paro cardiorrespiratorio; entonces se revirtió el bloqueo neuromuscular y se retiró la cánula traqueal una vez que se hubo reiniciado la actividad respiratoria espontánea.

Se efectuaron registros de la actividad eléctrica cerebral cada 30 min durante las primeras 6 h siguientes al paro cardiorrespiratorio (animales paralizados y con ventilación mecánica). Posteriormente, se realizaron registros de EEG y AMN durante el estado de alerta, atento quieto, cada uno de los 7 días siguientes al paro cardiorrespiratorio. En cada uno de estos días también se efectuaron evaluaciones neurológicas.

Los animales se sacrificaron 7 días después del paro cardiorrespiratorio y se confirmó la posición de los

electrodos subcorticales ¹⁴³.

En el esquema siguiente se resumen algunos de los aspectos metodológicos del presente estudio.

IMPLANTACION DE ELECTRODOS

| 10 días

REGISTROS DE EEG Y AMN EN ESTADO DE ALERTA

EVALUACION NEUROLOGICA

| 2 días

BLOQUEO NEUROMUSCULAR, VENTILACION MECANICA CONTROLADA

REGISTRO DE EEG Y AMN

PARO CARDIORRESPIRATORIO (10 min) Y REANIMACION (4 min)

| 30 min

ADMINISTRACION DE NIMODIPINA O SOLVENTE

REGISTRO DE EEG Y AMN DURANTE 6 h

TERMINACION DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR

RECUPERACION DE LA ACTIVIDAD RESPIRATORIA ESPONTANEA

días 1 a 7 post-isquemia

REGISTROS DE EEG Y AMN EN ESTADO DE ALERTA

EVALUACIONES NEUROLOGICAS DIARIAS

Se obtuvieron histogramas de distribución de las frecuencias (número de descargas/segundo) de la actividad multineuronal de las diversas estructuras subcorticales

correspondientes a los animales del grupo sin tratamiento y del grupo con tratamiento a diferentes tiempos a partir del paro cardiorrespiratorio (procesador de señales Nicolet 1170). El análisis estadístico de estos datos se realizó mediante análisis de varianza de dos vías con prueba post hoc de Duncan ¹⁴⁴. Los valores obtenidos en cada uno de los grupos experimentales durante las 6 h siguientes al episodio de isquemia-anoxia fueron comparados con su propio control obtenido en condiciones de ventilación mecánica controlada; también se compararon estos valores del grupo sin tratamiento con los del grupo con tratamiento. Los valores obtenidos en cada uno de los grupos experimentales en la condición alerta-quieto cada uno de los 7 días siguientes al episodio de isquemia-anoxia fueron comparados con su propio control previo a este evento.

Asimismo, mediante el procesador de señales eléctricas (Nicolet 1170) se midió el número de ondas del EEG de la corteza parieto-occipital en cada segundo comprendido en un período de 3 min de registro obtenido en las diferentes condiciones experimentales y se obtuvieron gráficas del número de segundos en los que ocurrió una frecuencia dada (número de ondas del EEG/segundo). Para el análisis estadístico de los datos obtenidos del EEG se determinó el número de períodos de 1 seg durante los cuales el número de ondas del EEG por segundo fue de 1-3/seg, 4-7/seg, 8-12/seg y

> 12/seg; los valores correspondientes se expresaron como proporciones del tiempo total de análisis (3 min). El análisis de las proporciones de las diferentes frecuencias se realizó mediante la prueba de X^2 . Los datos numéricos correspondientes a la evaluación del número de espigas/3 min a diferentes tiempos durante las primeras 6 h post-isquemia fueron analizados mediante la prueba "U" de Mann-Whitney¹⁴⁵. Esta misma prueba estadística se utilizó para el análisis de los resultados de la evaluación neurológica.

Los valores de pH, gases en sangre, frecuencia cardiaca y presión arterial media femoral, obtenidos durante las primeras 6 h post-isquemia fueron analizados mediante el análisis de varianza de dos factores. En cada uno de los grupos experimentales se compararon los valores post-isquemia con su propio control previo a esta maniobra y los valores del grupo sin tratamiento con los del grupo con tratamiento¹⁴⁴.

RESULTADOS.

El EEG de la corteza parieto-occipital registrado 24 h antes del paro cardiorrespiratorio mostró las características descritas para esta especie durante los estados de alerta^{112,116}; esto es, actividad beta predominante durante el estado conductual atento-quieto. Los valores de frecuencia de la actividad multineuronal durante el estado de alerta no presentaron diferencias significativas entre los grupos no tratado y tratado antes del paro cardiorrespiratorio en la formación reticular mesencefálica, el hipocampo, la amígdala, el núcleo central medial del tálamo, el hipotálamo ventromedial y el putamen.

La Tabla I ilustra los valores de pH y deficiencia de base obtenidos antes y a diferentes tiempos dentro de las primeras 6 h siguientes al paro cardiorrespiratorio en los animales de los grupos sin tratamiento y con tratamiento. En ambos grupos los valores de pH y deficiencia de base estuvieron dentro de los límites fisiológicos antes del paro cardiorrespiratorio y como consecuencia de este evento disminuyó el pH y aumentó la deficiencia de base de manera significativa, aunque en forma transitoria, ya que 30 min después del paro cardiorrespiratorio los valores se

encontraron nuevamente dentro de los límites fisiológicos y sin diferencias con respecto a los obtenidos antes del paro cardiorrespiratorio.

TABLA I. VALORES ($\bar{X} \pm EE$) DE pH Y DEFICIENCIA DE BASE (mEq/L) EN LOS GRUPOS SIN TRATAMIENTO Y CON TRATAMIENTO A DIFERENTES TIEMPOS LUEGO DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO.

	Control	10 min	30 min	240 min	360 min
pH					
Sin tratamiento	7.36 \pm 0.02	6.85 \pm 0.05*	7.36 \pm 0.02	7.36 \pm 0.01	7.35 \pm 0.01
Con tratamiento	7.35 \pm 0.03	7.00 \pm 0.02*	7.34 \pm 0.01	7.37 \pm 0.02	7.36 \pm 0.01
DEFICIENCIA DE BASE					
Sin tratamiento	+3.0 \pm 0.1	-18.2 \pm 3.0*	+1.5 \pm 1.0	+1.0 \pm 0.1*	+1.5 \pm 1.0
Con tratamiento	+1.0 \pm 0.1	-17.1 \pm 2.0*	+2.0 \pm 1.0	+1.5 \pm 0.1	+1.8 \pm 0.5

*Diferencia significativa, $p < 0.01$ con respecto al control

*Diferencia significativa, $p < 0.05$ con respecto al control

En la Tabla II se consignan los valores resultantes de las determinaciones de PaO_2 y $PaCO_2$ a diferentes tiempos durante las primeras 6 h siguientes al paro cardiorrespiratorio. Tanto en el grupo sin tratamiento como en el grupo con tratamiento las presiones de ambos gases en la sangre arterial estuvieron dentro de los límites fisiológicos antes del paro cardiorrespiratorio; sin embargo, la PaO_2 se incrementó significativamente y de manera progresiva a partir de 30 min como consecuencia de la ventilación mecánica controlada con FiO_2 100% luego del paro. En cambio, la $PaCO_2$ se incrementó significativamente durante los primeros

30 min siguientes al paro cardiorrespiratorio y luego los valores fueron significativamente menores a los obtenidos antes de este evento; este último cambio también como consecuencia de la ventilación mecánica controlada con FiO_2 100 %.

TABLA II. VALORES ($\bar{X} \pm EE$) DE PaO_2 Y $PaCO_2$ (mm Hg) EN LOS GRUPOS SIN TRATAMIENTO Y CON TRATAMIENTO A DIFERENTES TIEMPOS A PARTIR DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO.

	Control	10 min	30 min	240 min	360 min
PaO_2					
Sin tratamiento	84.0 \pm 3.5	98.3 \pm 6.0	147.0 \pm 7.2*	208.0 \pm 11.5*	230.0 \pm 8.5*
Con tratamiento	91.0 \pm 4.0	95.8 \pm 5.4*	152.0 \pm 8.0*	223.0 \pm 9.2*	237.0 \pm 9.0*
$PaCO_2$					
Sin tratamiento	36.3 \pm 2.5	112.0 \pm 4.5*	45.0 \pm 2.0*	26.0 \pm 1.5*	25.0 \pm 3.0*
Con tratamiento	36.1 \pm 1.5	116.0 \pm 4.0*	41.0 \pm 1.5*	29.5 \pm 3.0*	26.0 \pm 2.5*

* Diferencia significativa, $p < 0.01$ con respecto al control

+ Diferencia significativa, $p < 0.05$ con respecto al control

La presión arterial media se mantuvo entre 90-110 mm Hg en todos los gatos a partir del paro cardiorrespiratorio hasta la terminación del período de bloqueo neuromuscular 6 h después del mismo (Tabla III).

Para mantener los valores de presión arterial media señalados, todos los gatos bajo tratamiento con nimodipina requirieron de la administración de clorhidrato de dopamina $0.017 \pm 0.009 \mu\text{M}/\text{kg}/\text{min}$ ($2.6 \pm 1.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; media \pm DE) iv en un volumen de 5 ml/h durante períodos variables entre 220-315 min, a partir del inicio de la infusión continua de nimodipina; asimismo, 3 de los 8 gatos sin tratamiento

requirieron de la administración de clorhidrato de dopamina $0.012 \pm 0.008 \mu\text{M}/\text{kg}/\text{min}$ ($1.8 \pm 1.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) iv durante períodos variables entre 65-85 min a partir de los 30 min siguientes al inicio del paro cardiorrespiratorio.

TABLA III. VALORES ($\bar{X} \pm \text{EE}$) DE PRESION ARTERIAL MEDIA (mm Hg) Y FRECUENCIA CARDIACA (LATIDOS POR MINUTO) EN LOS GRUPOS SIN TRATAMIENTO Y CON TRATAMIENTO A DIFERENTES TIEMPOS A PARTIR DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO.

	Control	10 min	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
PRESION ARTERIAL MEDIA									
Sin tratamiento	105 ± 3	0	105 ± 3	96 ± 3	100 ± 5	95 ± 6	102 ± 5	100 ± 3	99 ± 6
Con tratamiento	102 ± 2	0	110 ± 6	100 ± 4	97 ± 4	105 ± 6	98 ± 5	100 ± 7	98 ± 5
FRECUENCIA CARDIACA									
Sin tratamiento	123 ± 4	0	$145 \pm 7^*$	$131 \pm 8^*$	130 ± 6	126 ± 6	119 ± 5	129 ± 7	122 ± 6
Con tratamiento	128 ± 5	0	$140 \pm 3^*$	$140 \pm 6^*$	135 ± 5	127 ± 7	126 ± 6	128 ± 8	134 ± 7

+ Diferencia significativa, $p < 0.05$ con respecto al control

En ambos grupos la frecuencia cardíaca se incrementó significativamente durante la primera hora siguiente al paro cardiorrespiratorio en comparación con los valores obtenidos antes de esta maniobra, debido probablemente a los efectos de los fármacos, adrenalina, dopamina y atropina utilizados en las maniobras de reanimación y para mantener los valores de presión arterial media entre 90-100 mm Hg.

Las Figuras 1 y 2 ilustran los fenómenos electrográficos, EEG y AMN que ocurrieron como consecuencia del paro cardiorrespiratorio en los animales no tratados y tratados. El EEG de la corteza parieto-occipital así como el

EEG y la AMN de las estructuras subcorticales registradas se encontraron ausentes al término del período de isquemia-anoxia cerebral provocada por el paro cardiorrespiratorio en los animales de ambos grupos. Sin embargo, en los animales del grupo sin tratamiento, en todas estas estructuras aparecieron espigas aisladas, trenes de espigas y grupos de ondas rápidas, 12-20 Hz, en forma intermitente a intervalos entre trenes de 3-17 seg a partir de 15-35 min después del paro cardiorrespiratorio y persistieron durante 1-4 h, para luego disminuir progresivamente con el transcurso del tiempo conforme se recuperó la actividad de base del EEG, junto con la aparición de gran cantidad de ondas lentas con frecuencia delta. En cambio, en los animales tratados con nimodipina ocurrió la recuperación progresiva de la actividad de base del EEG con un número escaso o ausente de signos electroencefalográficos de actividad epileptoide y con menor lentificación del EEG, sobre todo a partir de las 4 horas después del episodio de isquemia-anoxia.

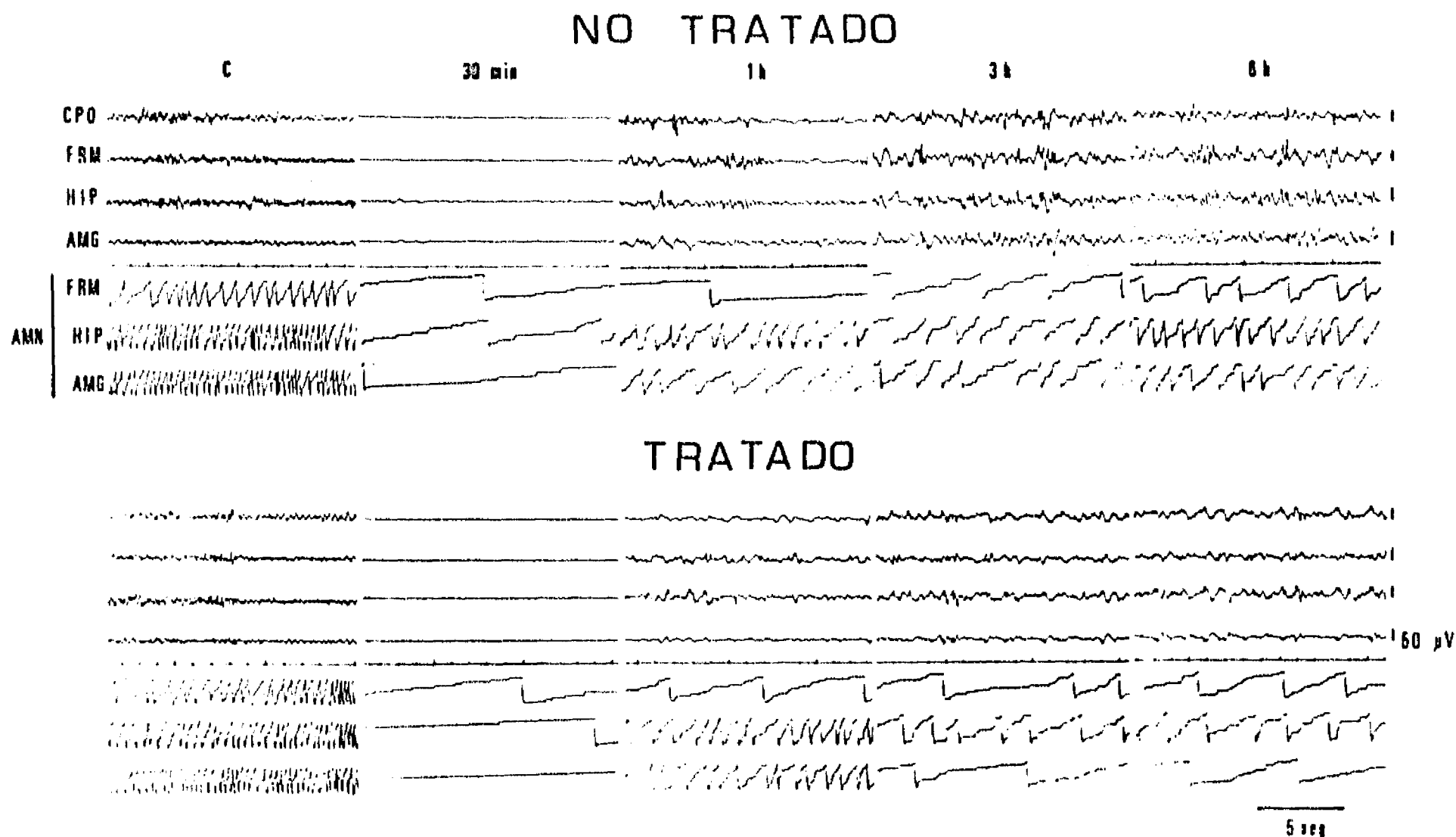


Figura 1. Registros del EEG de la corteza parieto-occipital (CPO) y del EEG y actividad multineuronal (AMN) de formación reticular mesencefálica (FRM), hipocampo (HIP) y amígdala (AMG) obtenidos en animales de los grupos sin tratamiento y con tratamiento, paralizados, con ventilación mecánica controlada: antes del paro cardiorrespiratorio (C) y a diferentes tiempos a partir de este evento. La frecuencia de la AMN de las estructuras subcorticales puede apreciarse por el número de escaleras/tiempo que resultaron de la operación del circuito generador de escalera alimentado con potenciales de acción de la AMN. Note las características diferentes del EEG y la menor frecuencia de AMN en los registros de 3 h y 6 h, en el animal con tratamiento en comparación con el animal sin tratamiento.

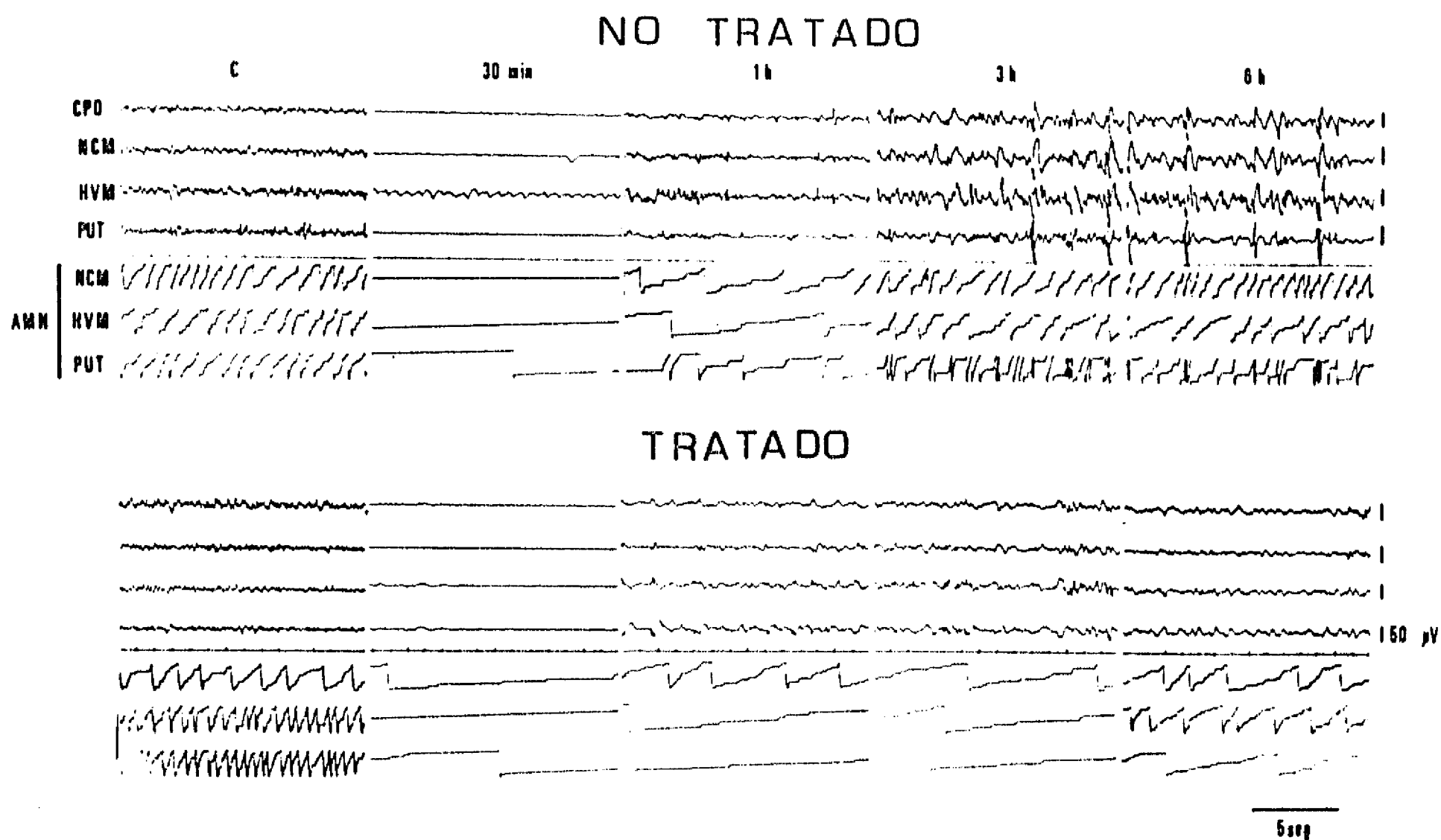


Figura 2. Registros del EEG de la corteza parieto-occipital (CPO) y el EEG y la actividad multineuronal (AMN) del núcleo central medial del tálamo (NCM), hipotálamo ventromedial (HVM) y putamen (PUT) obtenidos en animales de los grupos sin tratamiento y con tratamiento, paralizados, con ventilación mecánica controlada: antes del paro cardiorrespiratorio (C) y a diferentes tiempos a partir de este evento. Note las características diferentes del EEG y la menor frecuencia de AMN en los registros de 1 h, 3 h y 6 h en el animal con tratamiento en comparación con el animal sin tratamiento. Otras leyendas como en la Figura 1.

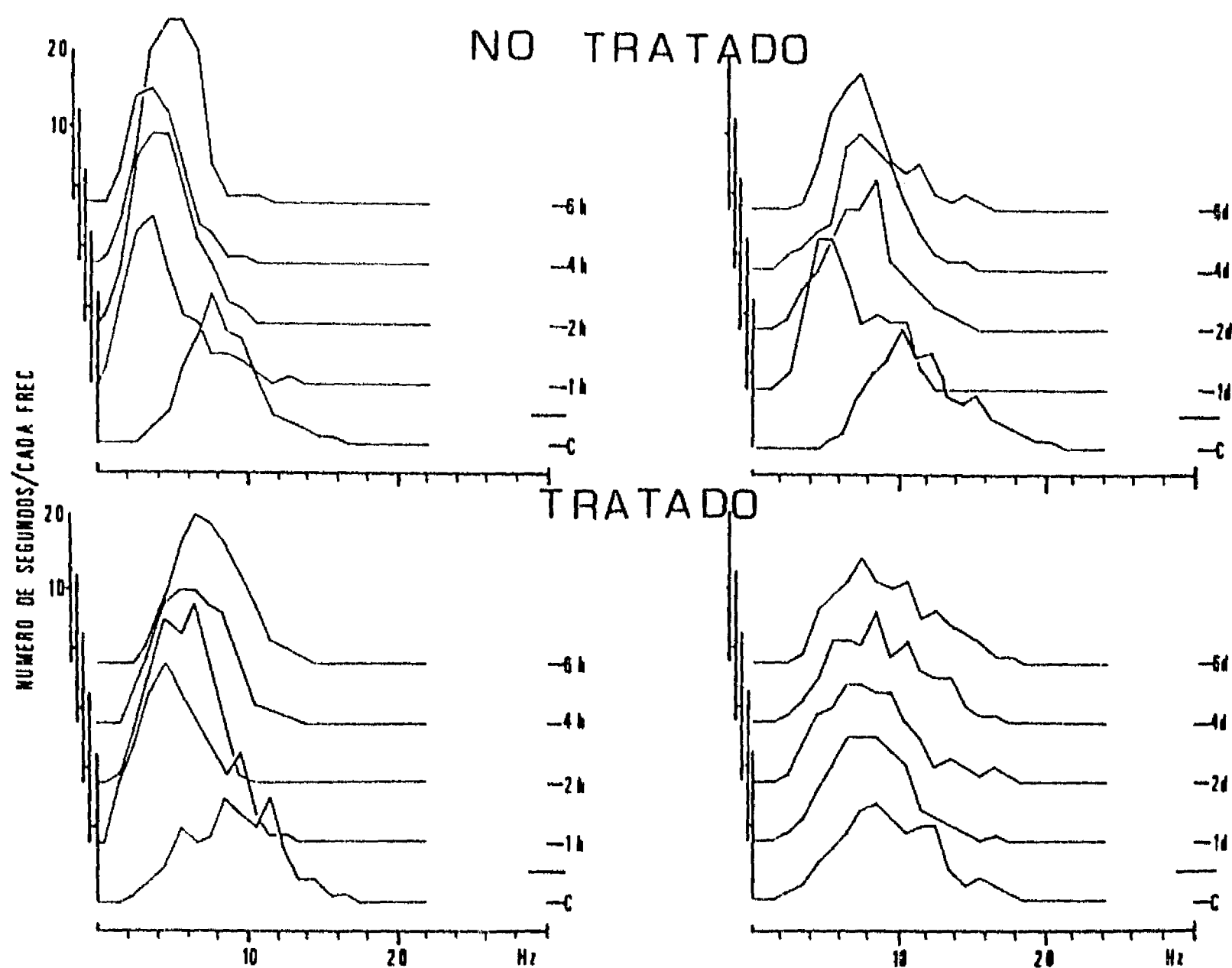


Figura 3. Gráficas de la distribución de frecuencias (ondas/seg) del EEG de la corteza parieto-occipital en el grupo sin tratamiento y en el grupo con tratamiento: Las horas siguientes al paro cardiorrespiratorio (gráficas del lado izquierdo) y los días siguientes a este evento (gráficas del lado derecho). Puede observarse la reducción de la frecuencia del EEG las horas siguientes al paro cardiorrespiratorio en los grupos con y sin tratamiento en comparación con el control (C) previo al paro cardiorrespiratorio (animales paralizados con ventilación mecánica controlada); así como, reducción de la frecuencia del EEG 1 y 2 días después del paro cardiorrespiratorio en el grupo no tratado y la ausencia de diferencias en el grupo tratado los días siguientes al paro cardiorrespiratorio en comparación con el control (C) previo a este evento (animales en la situación conductual alerta, atento-quieto).

La Figura 3 ilustra la distribución de frecuencias del EEG de la corteza parieto-occipital a diferentes tiempos a partir del paro cardiorrespiratorio durante el periodo de 6 h siguientes a este evento en los grupos sin tratamiento y con tratamiento, con los animales paralizados y con ventilación mecánica controlada. En ambos grupos las proporciones del número de segundos en que las frecuencias/seg del EEG correspondieron a 0-3 Hz, 4-7 Hz, 8-12 Hz y > 12 Hz fueron significativamente diferentes ($p < 0.01$) durante las horas siguientes al paro cardiorrespiratorio en comparación con sus controles previos a este evento, como consecuencia de la disminución de ondas rápidas y el incremento de ondas lentas del EEG, fenómeno que fue más notable en el grupo sin tratamiento.

TABLA IV. NUMERO DE ESPIGAS / 3 MIN ($X \pm DE$) EN EL EEG DE LA CORTEZA PARIETO-OCCIPITAL A DIFERENTES TIEMPOS DESPUES DE 12-14 MIN DE ISQUEMIA-ANOXIA CEREBRAL GLOBAL AGUDA.

	C	1 h	2 h	4 h	6 h
Grupo I. Sin tratamiento	0	8 ± 2	28 ± 3	47 ± 9	39 ± 9
Grupo II. Con tratamiento	0	$3 \pm 1^*$	$3 \pm 1^*$	$6 \pm 2^*$	$6 \pm 3^*$

* $p < 0.001$

Prueba "U" de Mann-Whitney.

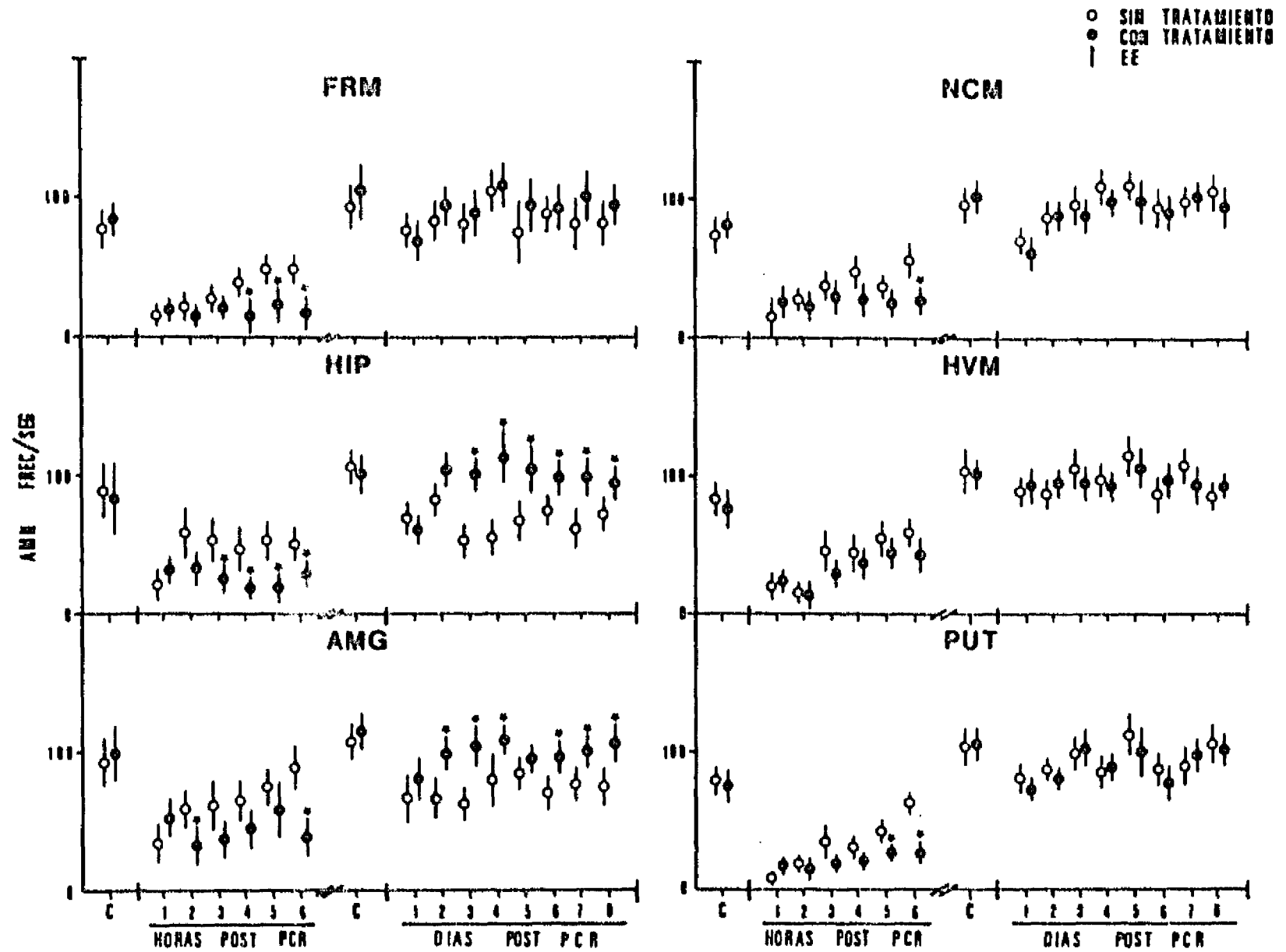


Figura 4. Valores promedio de la frecuencia de AMN de diferentes estructuras subcorticales en el grupo sin tratamiento y en el grupo con tratamiento las horas y los días siguientes al paro cardiorrespiratorio. Puede observarse la reducción significativa (* $p < 0.05$) de la frecuencia de AMN en FRM, HIP, AMG y PUT en el grupo con tratamiento en comparación con el grupo sin tratamiento en algunas de las horas siguientes al paro cardiorrespiratorio; asimismo, la disminución significativa (* $p < 0.05$) de la frecuencia de AMN en HIP y AMG los días siguientes al paro cardiorrespiratorio en la situación conductual atento-quieto en el grupo sin tratamiento en comparación con el grupo con tratamiento y con su propio control previo al paro cardiorrespiratorio. Los días siguientes a este evento no hubo diferencias entre los grupos con tratamiento y sin tratamiento en los valores de la frecuencia de AMN en FRM, NCM, HVM y PUT; estos valores tampoco fueron diferentes de sus controles correspondientes previos al paro cardiorrespiratorio.

La Figura 4 ilustra los valores de la frecuencia de descargas/seg de la actividad multineuronal en las diferentes estructuras subcorticales y su curso temporal durante el periodo de 6 h siguiente al paro cardiorrespiratorio en los grupos sin tratamiento y con tratamiento, con los animales paralizados y con ventilación mecánica controlada. Puede observarse que la actividad multineuronal de las diferentes estructuras subcorticales se incrementó con el transcurso del tiempo en los animales del grupo sin tratamiento durante el periodo de 6 h a partir del paro cardiorrespiratorio, luego de su desaparición al final de este evento. Dicho incremento fue progresivo y dio lugar a valores similares al control previo al paro cardiorrespiratorio 6 h después de esta maniobra en la amígdala y el putamen; en cambio, la frecuencia de la actividad multineuronal en la formación reticular mesencefálica, el hipocampo, el núcleo central medial del tálamo y el hipotálamo ventromedial, permaneció con valores significativamente menores que el control, hasta el término del periodo de 6 h consecutivo al paro cardiorrespiratorio.

La administración de nimodipina en infusión continua durante las 6 h siguientes al paro cardiorrespiratorio provocó reducciones significativas de la frecuencia de descarga/seg de la actividad multineuronal en la formación reticular mesencefálica, el hipocampo, la amígdala y el putamen, en comparación con los valores correspondientes a la actividad

multineuronal de las mismas estructuras en el grupo sin tratamiento. Así, los valores de frecuencia/seg de la actividad multineuronal de la formación reticular mesencefálica fueron similares a los obtenidos en el grupo sin tratamiento las primeras 3 h siguientes al paro cardiorrespiratorio y se redujeron significativamente a las 4, 5 y 6 h siguientes al paro cardiorrespiratorio en comparación con los valores correspondientes al grupo sin tratamiento. Asimismo, los valores de la frecuencia/seg de la actividad multineuronal del hipocampo fueron significativamente menores en el grupo con tratamiento, desde 3 h después del paro cardiorrespiratorio,. La reducción significativa de la frecuencia/seg de la actividad multineuronal en el grupo con tratamiento en comparación con el grupo sin tratamiento también ocurrió en amígdala a las 2 h y 6 h a partir del paro cardiorrespiratorio y en putamen a las 5 y 6 h a partir de este evento. Los valores de la frecuencia/seg de la actividad multineuronal del núcleo central medial del tálamo y del hipotálamo ventromedial no fueron diferentes de los valores correspondientes del grupo no tratado durante las 6 h siguientes al paro cardiorrespiratorio.

Las condiciones ambientales que provocaron la situación conductual atento-quieto antes del paro cardiorrespiratorio, también dieron lugar a esta situación conductual los días siguientes a ese evento en los gatos del grupo sin

tratamiento. En estas condiciones, especialmente durante los primeros 3 días siguientes al paro cardiorrespiratorio se registraron espigas aisladas, ondas lentas de frecuencia de 1-3 Hz con características similares a las ondas delta, así como husos de actividad sincrónica, con frecuencias de 7 Hz entremezclados con actividad rápida (>12 Hz) desincronizada en el EEG de la corteza parieto-occipital y de las estructuras subcorticales en los gatos del grupo sin tratamiento (Figuras 5 y 6). Las proporciones del número de segundos en que ocurrieron frecuencias lentas del EEG fueron significativamente mayores que el control los días siguientes al paro cardiorrespiratorio en el grupo sin tratamiento (Figura 3). Las espigas aisladas que se registraron los días siguientes al paro cardiorrespiratorio en ningún caso provocaron manifestaciones motoras. La distribución de las frecuencias del EEG en el grupo con tratamiento, no presentó diferencias significativas en la situación conductual atento-quieto antes y los días siguientes al paro cardiorrespiratorio. No se registraron espigas aisladas en el EEG de los animales tratados, los días siguientes al paro cardiorrespiratorio.

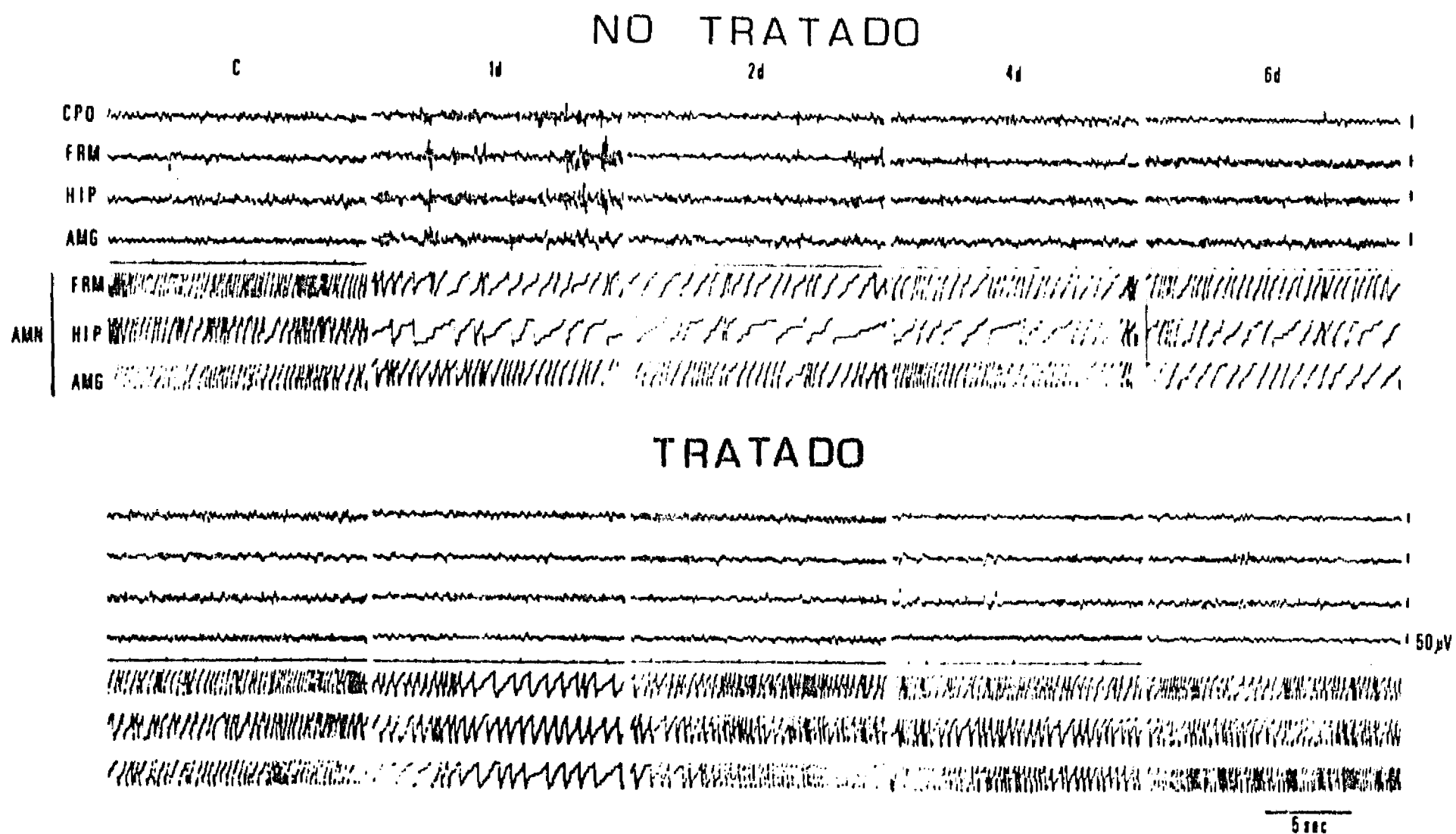


Figura 5. Registros del EEG de la corteza parieto-occipital (CPO), y del EEG y la actividad multineuronal (AMN) de formación reticular mesencefálica (FRM), hipocampo (HIP) y amígdala (AMG) obtenidos en animales de los grupos sin tratamiento y con tratamiento en la situación conductual de alerta, atento-quieto: antes del paro cardiorrespiratorio (C) y en diferentes días siguientes a este evento. Note la reducción de la AMN de las estructuras subcorticales los días siguientes al paro cardiorrespiratorio en el animal sin tratamiento y la ausencia de diferencias en ese fenómeno a partir del 2o día siguiente al paro cardiorrespiratorio en el animal con tratamiento.

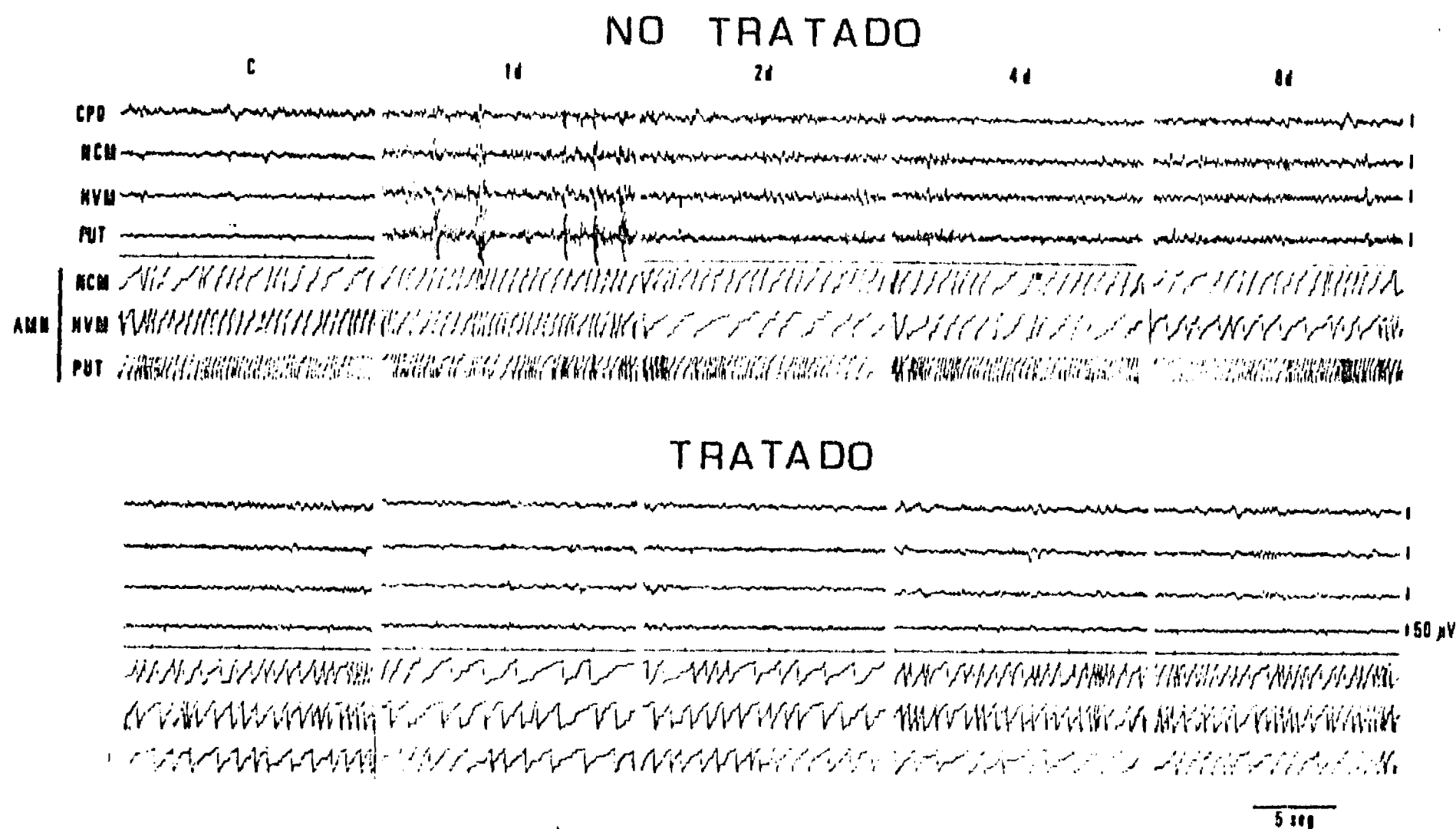


Figura 6. Registros del EEG de la corteza parieto-occipital (CPO), y del EEG y la actividad multineuronal (AMN) del núcleo central medial del tálamo (NCR), hipotálamo ventromedial (HVM) y putamen (PUT) obtenidos en animales de los grupos sin tratamiento y con tratamiento en la situación conductual atento-quieto: antes del paro cardiorrespiratorio (C) y en diferentes días siguientes a este evento. Note la reducción de la frecuencia de la AMN en HVM en el animal sin tratamiento los días siguientes al paro y la ausencia de diferencias en la AMN de las tres estructuras subcorticales en el animal tratado a partir del 4o día siguiente al paro cardiorrespiratorio.

La frecuencia (número de descargas/seg) de la actividad multineuronal en las diferentes estructuras subcorticales en la situación conductual atento-quieto presentó modificaciones los días siguientes al paro cardiorrespiratorio en el grupo sin tratamiento (Figura 4). En este grupo y en estas condiciones, se redujo significativamente la frecuencia de la actividad multineuronal en el hipocampo y la amígdala los días siguientes al paro cardiorrespiratorio. No se encontraron modificaciones significativas en la actividad multineuronal de la formación reticular mesencefálica, del núcleo central medial del tálamo, del hipotálamo ventromedial ni del putamen los días siguientes al paro cardiorrespiratorio. En el grupo tratado con nimodipina, la frecuencia de la actividad multineuronal no presentó diferencias significativas con respecto a su propio control obtenido antes del paro cardiorrespiratorio en el hipotálamo ventromedial a partir del 1er día post-paro; lo mismo que en la formación reticular mesencefálica, el hipocampo, la amígdala y el núcleo central medial del tálamo a partir del 2o día post-paro y en el putamen a partir del 3er día post-paro. La frecuencia de la actividad multineuronal del hipocampo y de la amígdala fue significativamente mayor en el grupo con tratamiento en comparación con el grupo sin tratamiento, los días siguientes al paro cardiorrespiratorio; asimismo, a partir del día 6 post-paro la frecuencia de la actividad multineuronal del putamen fue significativamente menor en el grupo con tratamiento en comparación con el grupo sin tratamiento.

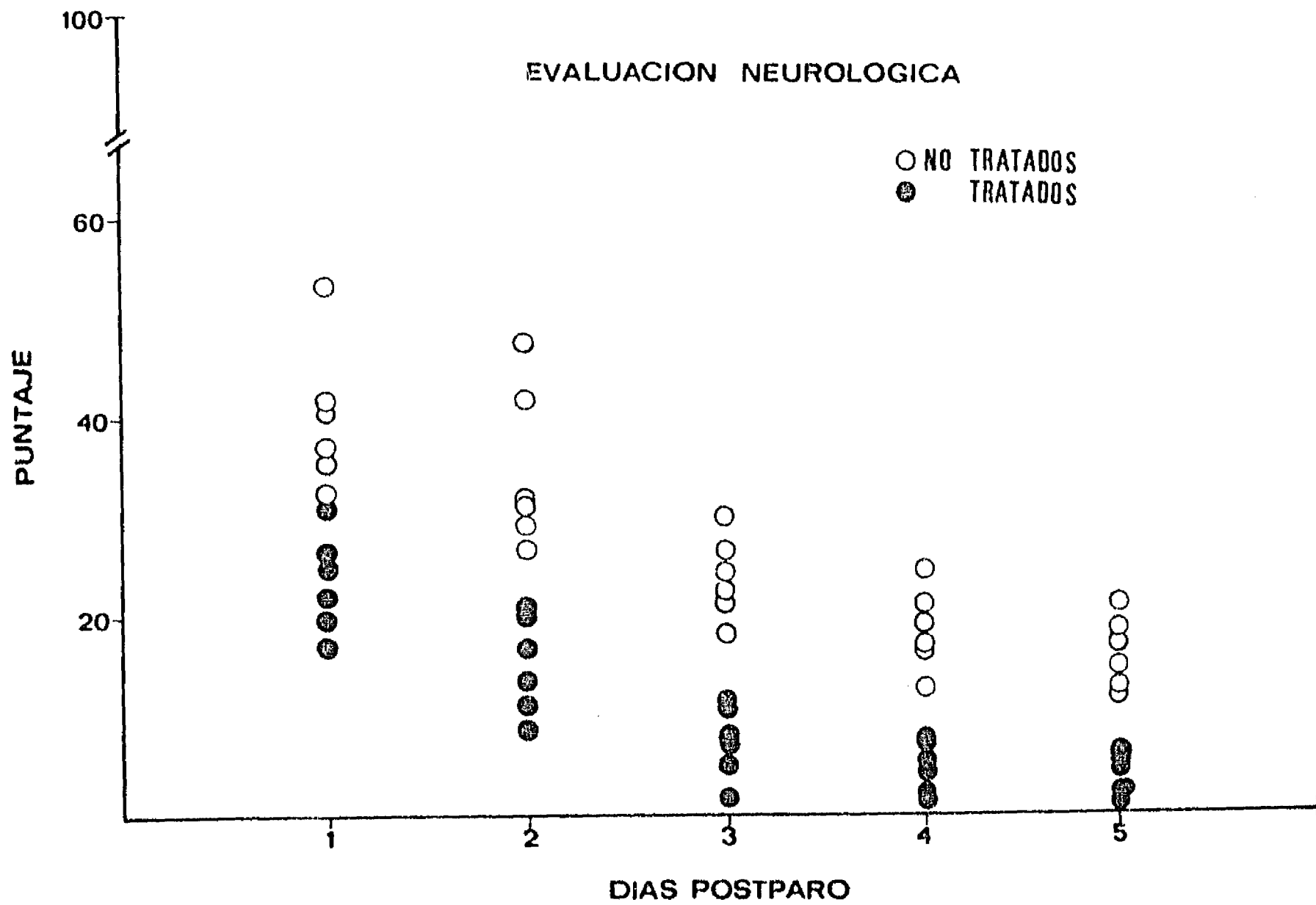


Figura 7. Puntajes de la deficiencia neurológica de los gatos de los grupos no tratado y tratado los días siguientes al paro cardiorrespiratorio. Los puntajes de los animales del grupo no tratado fueron significativamente mayores ($p < 0.01$, prueba "U" de Mann-Whitney) que los puntajes de los animales del grupo tratado en todos los cinco días post-isquemia.

Los resultados de la evaluación de la deficiencia neurológica consecutivo al paro cardiorrespiratorio en los animales de los grupos con tratamiento y sin tratamiento se muestran en la Figura 8. Los valores de la deficiencia neurológica de los animales del grupo sin tratamiento variaron entre 32 y 54 el primer día post-paro y entre 16 y 24 al 50 día post-paro. Esta tendencia a la reducción de la deficiencia neurológica con el transcurso del tiempo también se observó en los animales del grupo con tratamiento pero con valores significativamente menores que los del grupo sin tratamiento en cualquiera de los días siguientes al paro cardiorrespiratorio. En efecto, los valores de la deficiencia neurológica en los animales tratados varió entre 18 y 27 el 1er día postparo y entre 1 y 8 el 50 día postparo. El mayor puntaje de la deficiencia neurológica en los animales del grupo sin tratamiento fue consecuencia de la persistencia de anormalidad del diámetro pupilar, así como pérdida o disminución de la percepción al dolor, reflejo de retiramiento, reacción de apoyo de las extremidades, reflejo pupilar a la luz y reacción de orientación al ruido.

DISCUSION Y CONCLUSIONES.

Los resultados del presente estudio muestran el efecto protector de la nimodipina en contra de las alteraciones de la actividad electroencefalográfica y de la actividad multineuronal, de diversas estructuras cerebrales; así como en contra de las alteraciones neurológicas provocadas por la isquemia-anoxia cerebral global aguda en gatos. Por otra parte, se muestra que las consecuencias del episodio de isquemia-anoxia cerebral global aguda sobre la actividad multineuronal son distinguibles en las estructuras cerebrales muy susceptibles y en las poco susceptibles al daño post-isquemia.

En este trabajo experimental se utilizó un modelo de isquemia-anoxia cerebral global aguda en gatos, en el cual la isquemia-anoxia es consecuencia de la suspensión de la actividad cardíaca y de la ventilación pulmonar durante 10 min y de un período adicional de hasta 4 min de isquemia cerebral, con un procedimiento de reanimación eficaz. Este modelo experimental de isquemia-anoxia cerebral global aguda y otros similares han sido utilizados por otros autores^{11, 116, 147-149.}

Diversos estudios experimentales referentes a las alteraciones cerebrales post-isquemia, destacan la importancia

de mantener en el curso de los experimentos un control estricto sobre algunos componentes del medio interno, cuya modificación puede influir en forma importante en la magnitud del daño neuronal provocado por isquemia-anoxia; tal es el caso de las variaciones de pH, PaO₂, PaCO₂ y glucosa 150-157. En el presente estudio, el paro cardiorrespiratorio se realizó con pH, PaO₂, PaCO₂ y glucosa dentro de límites fisiológicos, como lo indican los resultados de las determinaciones correspondientes efectuadas inmediatamente antes del paro cardiorrespiratorio.

Además, tanto el paro cardiorrespiratorio como el procedimiento de reanimación y los procedimientos experimentales durante las 6 h siguientes, se llevaron al cabo en todos los gatos de acuerdo con un secuencia bien definida: canulación endotraqueal, parálisis mediante bloqueo de placa neuromuscular y ventilación mecánica controlada; anestesia con halotano para la realización del paro cardiorrespiratorio y de las maniobras quirúrgicas previas; infiltración con lidocaína de los bordes de las pequeñas incisiones quirúrgicas; control de la temperatura corporal de los animales y del suministro de líquidos; inicio de la administración de nimodipina o del solvente de la nimodipina 30 min después del inicio del paro cardiorrespiratorio (16-18 min después de concluido el procedimiento de reanimación) en los gatos con tratamiento y sin tratamiento respectivamente. Asimismo, el pH,

bicarbonato, la deficiencia de base y PaCO_2 se mantuvieron dentro de límites fisiológicos a partir de 30-60 min luego del paro cardiorrespiratorio y durante las 6 h siguientes a este evento.

En los estudios experimentales acerca de las alteraciones anatomofuncionales provocadas por isquemia-anoxia cerebral, también tiene gran importancia mantener la presión arterial media con valores superiores a 90 mm Hg durante la reperfusión consecutiva al episodio de isquemia-anoxia con el propósito de asegurar una adecuada presión de perfusión cerebral durante el periodo inmediato post-isquemia^{12, 130, 130}. En el presente estudio, el registro continuo de la presión arterial femoral proporcionó evidencia de que la presión arterial media se mantuvo entre 90-110 mm Hg durante 6 h a partir de la reanimación, tanto en los animales sin tratamiento como en los animales con tratamiento. En éstos, el efecto hipotensor de la nimodipina hizo necesaria la administración de dopamina para el control adecuado de la presión arterial durante las horas siguientes al episodio de isquemia-anoxia. La administración de dopamina con el mismo propósito también fue necesaria en algunos gatos sin tratamiento.

La posible influencia de la dopamina sobre la magnitud y el curso temporal de las alteraciones fisiopatológicas provocadas por la isquemia-anoxia en el sistema nervioso

central, mediante efectos farmacológicos diferentes a los que resultan de sus acciones en el aparato cardiovascular debe ser comentada. Se ha mostrado que la liberación de dopamina y glutamato se incrementa anormalmente en los componentes neuronales de diversas estructuras del cuerpo estriado y que la dopamina está involucrada en los mecanismos del daño neuronal post-isquemia en esas estructuras ya que la lesión de la sustancia negra que provoca la reducción de la liberación de dopamina (pero no de glutamato) en el cuerpo estriado, previene la lesión post-isquemia de los componentes neuronales de esta estructura ¹⁵⁹. Asimismo, se ha sugerido que el daño neuronal post-isquemia atribuible al incremento de la actividad dopaminérgica en el cuerpo estriado se debe al incremento de la actividad neuronal y de la actividad metabólica de esta estructura en condiciones de deterioro del flujo sanguíneo local por hipoperfusión post-isquemia ¹⁵⁹⁻¹⁶¹; así como al efecto facilitatorio de dopamina sobre la actividad de neurotransmisores excitatorios como glutamato en los componentes neuronales del cuerpo estriado ¹⁶²⁻¹⁶⁴.

Las posibles alteraciones anatomo-funcionales de la barrera hematoencefálica que cabría esperar dadas las características de magnitud y duración de la ischemia-anoxia cerebral en el presente estudio ^{161,165}, podrían dar lugar al ingreso de dopamina al sistema nervioso central y a los efectos del fármaco en diversas estructuras cerebrales durante

el periodo inmediato post-isquemia. En este caso, los posibles efectos de la dopamina en los componentes neuronales del sistema nervioso no contribuirían a los efectos de la nimodipina en contra del daño provocado por la isquemia-anoxia cerebral global aguda, más bien favorecerían el daño neuronal post-isquemia.

Esto sugiere que los posibles efectos de la dopamina administrada durante las horas siguientes al episodio de isquemia-anoxia en el sistema nervioso central, podrían oponerse al efecto de nimodipina en contra del daño neuronal post-isquemia, aunque también cabría la posibilidad de que tales efectos no fueran relevantes para los resultados del presente estudio. El hecho de que las alteraciones de la actividad eléctrica cerebral y la magnitud de la deficiencia neurológica en los gatos sin tratamiento en los cuales se administró dopamina, no fueron diferentes de las observadas en los gatos sin tratamiento en los cuales no fue necesario administrar dopamina para el control de la presión arterial durante las horas siguientes al paro cardiorrespiratorio, apoyaría esta última posibilidad.

Las posibles influencias del halotano sobre las consecuencias de la isquemia-anoxia cerebral global, aguda deben ser comentadas. Se ha reportado que la administración de este anestésico durante el periodo inmediato post-isquemia, incrementa el daño cerebral provocado por la isquemia ⁴⁷.

Los resultados del presente estudio no permiten inferir si la administración de halotano previa al episodio de isquemia-anoxia influyó de manera importante en las consecuencias de este evento sobre la actividad eléctrica cerebral, EEG y actividad multineuronal. En cualquier caso, la posible influencia del halotano fue igual en los animales tratados y en los no tratados; y en los dos grupos su administración se suspendió al inicio del período de 10 min de isquemia-anoxia.

Los datos obtenidos del análisis de la actividad eléctrica cerebral se han considerado como indicadores importantes del estado funcional del sistema nervioso central, tanto en modelos experimentales de isquemia cerebral como en la práctica clínica 124-130, 155, 166-169. Se ha dado especial importancia a los fenómenos electroencefalográficos que ocurren inmediatamente después del episodio de isquemia-anoxia ya que, en estas condiciones, los mecanismos fisiopatológicos que concurren para originar el daño neuronal irreversible se inician en forma inmediata a partir del episodio de isquemia-anoxia y evolucionan con el transcurso de las horas y de los días siguientes 13, 16, 28-29.

Los fenómenos electroencefalográficos registrados luego del episodio de isquemia-anoxia cerebral provocado por el paro cardiorrespiratorio en el presente estudio, coinciden con los reportes de otros autores 51, 63, 124, 129, 155. Así, luego

de la supresión del EEG durante el episodio de isquemia-anoxia ocurrió la recuperación progresiva de la actividad de base del EEG con el transcurso del tiempo; sin embargo, los fenómenos electroencefalográficos registrados durante las 6 h siguientes a dicho período de isquemia-anoxia fueron claramente diferentes en los gatos no tratados y en los gatos tratados. Se ha propuesto que los trenes de ondas rápidas, las espigas aisladas y los trenes de espigas que caracterizaron a los registros del EEG de los animales no tratados, tienen un significado fisiopatológico como expresión de alteraciones funcionales del sistema nervioso central que se traducen en signos de EEG de actividad epileptoide^{51, 63}. Es posible que esta actividad se asocie con incremento del consumo de energía en las estructuras nerviosas involucradas^{126, 129}, en condiciones de hipoperfusión que limitan el aporte energético adecuado y posibilitan un mayor daño neuronal por isquemia las horas o días siguientes al paro cardiorrespiratorio^{13, 14, 19, 37, 45}.

En este sentido, se ha mostrado que la presencia de signos de actividad epileptoide y ondas delta en el EEG cortical registrado en el período inmediato (horas) post-isquemia, se asocia con mayor déficit neurológico y mayor incidencia de muerte en gatos que no recibieron tratamiento en contra del daño neuronal provocado por isquemia-anoxia cerebral, global, aguda^{51, 60, 63}. Este hallazgo coincide

con los resultados del presente estudio, en el cual la ausencia de signos electroencefalográficos de actividad epileptoide durante las 6 h siguientes al episodio de isquemia-anoxia en corteza y estructuras subcorticales; así como la menor proporción de frecuencias lentas en el EEG de la corteza parieto-occipital y estructuras subcorticales de los animales tratados con nimodipina se asociaron con deficiencia neurológica significativamente menor en comparación con los animales que no recibieron este tratamiento. En efecto, los valores que resultaron de la evaluación de la deficiencia neurológica mediante la escala de Todd ⁵¹ en los animales de ambos grupos, los días siguientes al episodio de isquemia-anoxia, fueron significativamente mayores en los animales sin tratamiento.

Un hecho relevante en el presente estudio es la manera como ocurrió la recuperación de la actividad multineuronal de las distintas estructuras subcorticales en los animales no tratados, durante las 6 h siguientes al paro cardiorrespiratorio luego de la supresión de la actividad multineuronal provocada por el episodio de isquemia-anoxia global aguda. Este es un período en el que se ha demostrado que ocurren muchos de los mecanismos fisiopatológicos que concurren para provocar el daño neuronal irreversible ^{13, 16, 19, 24-25, 28-29}. Se ha mostrado que la frecuencia de la actividad multineuronal de una estructura cerebral, en un

momento dado depende del número de neuronas situadas en la vecindad del electrodo que generan potenciales de acción; así como de la frecuencia de éstos en los diferentes componentes neuronales ¹⁴⁰. De acuerdo con este postulado, el incremento progresivo de la actividad multineuronal en las horas siguientes al episodio de isquemia-anoxia podría significar la recuperación de las características funcionales de las neuronas de las diferentes estructuras subcorticales, una vez que se hubieron establecido la reperfusión y la reoxigenación del sistema nervioso central; aun cuando los componentes neuronales de las diferentes estructuras hubieran estado expuestos a los fenómenos fisiopatológicos capaces de provocar daño neuronal irreversible. Sin embargo, un conjunto de evidencias ^{28, 29}, indican que los componentes neuronales del sistema nervioso que han quedado expuestos a las alteraciones fisiopatológicas provocadas por la isquemia-anoxia tienen dos posibilidades: la recuperación definitiva de sus características anatomofuncionales o la evolución hacia un daño neuronal irreversible. Este puede ocurrir en el período inmediato (minutos a horas) post-isquemia y su presencia se debe a las alteraciones fisiopatológicas que ocurren durante e inmediatamente después del episodio de isquemia-anoxia; asimismo, también puede ocurrir el daño neuronal irreversible como consecuencia de fenómenos fisiopatológicos que ocurren entre 6 h y 24 h

después del episodio de isquemia-anoxia.

Con base en las características de la actividad multineuronal, en el presente estudio puede asumirse que la primera posibilidad, es decir, la recuperación, parece haber ocurrido en los animales no tratados, en estructuras tales como la formación reticular mesencefálica, el hipotálamo ventromedial, el núcleo centromedial del tálamo y el putamen, ya que luego de la recuperación progresiva de la actividad multineuronal que dio lugar 6 h después del episodio de isquemia a valores de AMN cercanos o similares al control, la actividad multineuronal de esas estructuras no difirió del control previo al episodio de isquemia-anoxia en la situación conductual atento quieto los días siguientes al episodio de isquemia-anoxia. En cambio, la segunda posibilidad, es decir el daño de componentes neuronales parece haber ocurrido en el hipocampo y la amígdala. Estas estructuras también mostraron recuperación de la actividad multineuronal durante el período inmediato siguiente (6 h) a la isquemia-anoxia; sin embargo, durante los días siguientes a este evento, los valores de la frecuencia de su actividad multineuronal fueron significativamente menores que sus controles correspondientes previos al episodio de isquemia-anoxia, en la situación conductual atento-quieto.

Es importante señalar la posible relación entre las características de la recuperación de la actividad

multineuronal en las diferentes estructuras cerebrales y la susceptibilidad de sus componentes neuronales al daño provocado por isquemia-anoxia. Así, en las estructuras poco susceptibles, tales como la formación reticular mesencefálica, el hipotálamo ventromedial y el núcleo centromediano, el incremento progresivo de la actividad multineuronal durante el periodo inmediato post-isquemia, se asoció con la recuperación de su actividad multineuronal con valores de frecuencia similares a los controles correspondientes en la situación conductual atento-quieto, durante 7 días post-isquemia; lo cual puede ser un indicador de la recuperación funcional de estas estructuras. En cambio, el incremento progresivo de la actividad multineuronal de las estructuras muy susceptibles, tales como hipocampo y amígdala, durante las horas siguientes a la isquemia-anoxia se asoció con valores de frecuencia significativamente menores que los controles correspondientes en la situación conductual atento-quieto, durante 7 días post-isquemia. Este dato puede ser un indicador de una modificación de la capacidad de recuperación funcional de esas estructuras luego del episodio de isquemia-anoxia.

En vista de estos resultados, cabe la posibilidad de que diferentes fenómenos concurren en el incremento progresivo de la actividad multineuronal durante el periodo inmediato post-isquemia en las estructuras cerebrales muy susceptibles o en las estructuras cerebrales poco susceptibles. En éstas, la

reperfusión y la reoxigenación parecen dar lugar a la recuperación de los mecanismos neuronales involucrados en la excitabilidad y la actividad eléctrica neuronal; en cambio, en las estructuras muy susceptibles la presencia de fenómenos fisiopatológicos consecutivos a la isquemia-anoxia que por una parte dan lugar al incremento de la excitabilidad que puede manifestarse por incremento de la frecuencia de la actividad multineuronal, por otra parte podrían provocar condiciones celulares capaces de causar deterioro permanente del funcionamiento neuronal que puede evolucionar hasta la muerte de los componentes neuronales de estas estructuras cerebrales.

Se ha mostrado que un período de isquemia-anoxia de 10 min de duración provoca disminución significativa del número de neuronas en las estructuras cerebrales más susceptibles; por ejemplo en el hipocampo, el cerebelo, la corteza cerebral, la amígdala y el cuerpo estriado ²⁸, ³⁷, ⁴⁵. En estas estructuras, la acumulación de cantidades anormales de Ca^{++} en el interior de sus componentes neuronales precede a la lesión neuronal irreversible ²⁸⁻²⁹, ⁴⁵, ⁴⁹⁻⁷¹, ¹³³. Este fenómeno se ha explicado mediante las evidencias acerca de la capacidad del Ca^{++} para provocar en condiciones de isquemia-anoxia un gran número de alteraciones intracelulares ²⁸⁻²⁹, ⁴⁸, ⁷⁰⁻⁷¹, ¹⁰¹, ¹⁷¹.

Se han descrito varios posibles mecanismos para el ingreso anormal de calcio en estas condiciones; por una parte,

el incremento de la liberación de neurotransmisores excitatorios cuya interacción con receptores a glutamato puede dar lugar al ingreso de calcio al través de canales de calcio operados por ese receptor ²³, ⁷⁰, ¹²², ¹⁷²⁻¹⁷⁴, con despolarización de la membrana e incremento de la descarga neuronal ⁴⁵, ¹²⁵⁻¹²⁶; por otra parte, este fenómeno a su vez puede dar lugar a la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje ⁴⁵, ⁷⁰, donde se han descrito receptores a 1,4-dihidropiridinas ¹⁰⁷⁻¹¹¹. También se ha sugerido la posibilidad de que el ingreso de calcio ocurra al través de defectos estructurales de la membrana de las neuronas, luego de la alteración de su composición química por fenómenos de lipoperoxidación que ocurren en los periodos inmediatos post-isquemia ²⁸.

A este respecto cabe señalar que en el presente estudio la administración de nimodipina provocó la reducción de la frecuencia de la actividad multineuronal de la formación reticular mesencefálica, del hipocampo, de la amígdala y del putamen durante el período de 6 h inmediato siguiente al episodio de isquemia-anoxia cerebral, lo cual sugiere que la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje cuyos componentes moleculares incluyen receptores a 1,4-dihidropiridina puede estar involucrada en los mecanismos que dan lugar al incremento de la descarga neuronal durante el período inmediato post-isquemia y podrían asimismo contribuir

al incremento del contenido de calcio intracelular en los componentes neuronales de estas estructuras. Sin embargo, en ausencia de isquemia-anoxia cerebral este efecto inhibitorio de la actividad multineuronal solamente es provocado por nimodipina en el hipocampo, pero no en las otras estructuras cerebrales ¹¹³.

Se ha mostrado que algunos fármacos con estructura 1,4-dihidropiridina reducen la acumulación intracelular de Ca^{++} provocada por la isquemia ^{92, 101} y se ha obtenido evidencia indirecta de que este efecto puede ser inducido por nimodipina en conejos, a las mismas dosis utilizadas en el presente estudio ¹⁰². Asimismo, diversos efectos de nimodipina en contra de las alteraciones provocadas por la isquemia-anoxia en el sistema nervioso central pueden ser obtenidos con la misma dosis y forma de administración del fármaco utilizadas en el presente estudio ^{56, 60, 82, 83, 93, 102}. En consecuencia, cabría esperar que la nimodipina además de provocar la reducción inmediata de la actividad multineuronal, impidiera o redujera las alteraciones de la integridad anatomofuncional de los componentes neuronales atribuibles a los fenómenos fisiopatológicos dependientes del incremento anormal de Ca^{++} intracelular y que en el presente estudio podrían manifestarse como las alteraciones de la actividad eléctrica cerebral que ocurrieron en los animales no tratados. En apoyo de esta posibilidad están los hallazgos

del presente estudio en el sentido de que los animales tratados con nimodipina presentaron durante las horas siguientes al paro cardiorrespiratorio pocos o ningun signo de actividad epileptoide y menor lentificación del EEG; así como actividad multineuronal sin diferencias con el control previo al paro cardiorrespiratorio en la situación conductual atento-quieto los días siguientes al paro cardiorrespiratorio. A este respecto, se ha mostrado que el efecto supresor de la nimodipina sobre la actividad epileptoide se debe al bloqueo del ingreso de Ca^{++} a los componentes neuronales involucrados en el origen de ese fenómeno ¹⁷⁵.

La importancia del mecanismo fisiopatológico consistente en el ingreso de calcio al través de canales sensibles a 1,4-dihidropiridinas parece ser diferente en las distintas estructuras cerebrales. Así, la actividad multineuronal de las estructuras menos susceptibles a la isquemia, tales como la formación reticular mesencefálica, el núcleo centromediano, el hipotálamo ventromedial y el putamen, no resultó alterada los días siguientes al paro cardiorrespiratorio en los animales del grupo no tratado, de tal manera que el efecto de la nimodipina en el período inmediato post-isquemia no parece haber sido relevante para las características de la actividad multineuronal los días siguientes al episodio de isquemia-anoxia cerebral. En cambio, la frecuencia de la actividad multineuronal en el

hipocampo y la amígdala quedó reducida permanentemente, como consecuencia del episodio de isquemia-anoxia, al menos durante los 7 días siguientes a este evento en los animales no tratados. Esta alteración no ocurrió en los animales tratados, en los que la frecuencia de la actividad multineuronal los días siguientes al episodio de isquemia-anoxia cerebral no difirió de la frecuencia de la actividad multineuronal previa a este evento en esas mismas estructuras. Esta preservación de la frecuencia de la actividad multineuronal los días siguientes al episodio de isquemia-anoxia cerebral puede deberse a la naturaleza de los fenómenos celulares relacionados con la reducción de la actividad multineuronal provocada por nimodipina, en los que posiblemente está involucrada la reducción del ingreso de Ca^{++} a los componentes neuronales de las estructuras cerebrales las horas siguientes a la isquemia-anoxia cerebral.

Por otra parte, en diversos estudios ^{72-75, 80, 83, 85, 87} se ha mostrado que la administración de nimodipina impide o reduce los fenómenos vasculares que ocurren en el período inmediato post-isquemia y que provocan los fenómenos de "no reflujo" e hipoperfusión post-isquemia ^{13, 15-16, 18-19, 24, 28-29}, los cuales pueden dar lugar a que el flujo sanguíneo en estructuras cerebrales específicas sea insuficiente para cubrir las demandas de oxígeno y glucosa durante el período inmediato post-isquemia. Esta situación

puede dar lugar a la pérdida de las relaciones funcionales que normalmente existen entre los procesos metabólicos neuronales y los mecanismos reguladores del flujo sanguíneo local, así como a la disminución de la reactividad del músculo liso vascular a la PaCO_2 ¹⁵. Estos fenómenos fisiopatológicos que tienen lugar en los vasos sanguíneos cerebrales también dependen en parte del ingreso anormal de Ca^{++} a las fibras musculares de los vasos ¹⁷, aunque también se ha mostrado que el incremento de la síntesis de prostaglandinas vasoconstrictoras, leucotrienos y tromboxanos contribuye a las alteraciones vasculares que ocurren luego de un período de isquemia-anoxia.

Se ha señalado que la mayor vulnerabilidad de los componentes neuronales del hipocampo y de la corteza cerebral puede deberse en parte a que los fenómenos de "no reflujo" e hipoperfusión se facilitan en estas estructuras por las características de la disposición de sus redes capilares y microcirculación ¹². Cabe la posibilidad de que en el presente estudio, el efecto de la administración de nimodipina en contra de las alteraciones de la actividad eléctrica cerebral, EEG y actividad multineuronal de las estructuras cerebrales muy susceptibles se deba en parte a la interferencia del fármaco con los fenómenos vasculares que pueden dar lugar a hipoperfusión y que se agrega como causa de daño neuronal en estas estructuras ^{13, 15-16, 18-19, 28-29}.

La asociación entre la magnitud de las alteraciones del electroencefalograma y la magnitud del déficit neurológico post-isquemia ha sido observada en diversos estudios. Así, se ha demostrado que los tratamientos que reducen la deficiencia neurológica post-isquemia, también reducen las alteraciones del EEG provocadas por la isquemia-anoxia ^{51-52, 63, 85, 168-169}. Este fenómeno también tuvo lugar en el presente estudio, ya que el déficit neurológico fue significativamente menor en los animales tratados con nimodipina, los cuales mostraron pocas alteraciones del EEG durante las horas y los días siguientes al episodio de isquemia-anoxia cerebral global aguda. Asimismo, el menor déficit neurológico de los animales tratados con nimodipina podría estar asociado con la reducción de las alteraciones de la actividad multineuronal de las diversas estructuras cerebrales los días siguientes a la isquemia-anoxia. En particular, este efecto de nimodipina sobre la actividad multineuronal de estructuras cerebrales muy susceptibles al daño post-isquemia podría también constituir un indicador de la preservación de características anatómo-funcionales normales en estructuras cerebrales muy susceptibles, cuya actividad multineuronal no fue registrada en el presente estudio, así como en otras poco susceptibles al daño post-isquemia cuyas alteraciones podrían dar lugar a fenómenos específicos de la deficiencia neurológica.

En conclusión, los datos obtenidos en el presente estudio sugieren la participación al menos parcial, aunque relevante, de los canales de calcio ubicados en los componentes neuronales del sistema nervioso central, sensibles a los efectos de 1,4-dihidropiridinas, en los mecanismos fisiopatológicos provocados por la isquemia-anoxia cerebral global aguda. En particular, el bloqueo del ingreso de Ca^{++} al través de estos canales en los componentes neuronales del sistema nervioso central, que puede esperarse como efecto de la nimodipina, favorece la recuperación funcional del sistema nervioso central que ha sido expuesto a la isquemia-anoxia cerebral global aguda.

Por otra parte, también puede concluirse que la isquemia-anoxia cerebral global aguda afecta de manera diferente a la actividad multineuronal de las estructuras cerebrales muy susceptibles al daño post-isquemia (hipocampo, amígdala) y a la actividad multineuronal de las estructuras poco susceptibles al daño post-isquemia (hipotálamo ventromedial). En aquellas, la isquemia-anoxia cerebral global aguda da lugar a la reducción de la frecuencia de la actividad multineuronal registrada durante el estado de alerta, al menos durante los 7 días siguientes al episodio de isquemia-anoxia; en cambio, en estructuras cerebrales poco susceptibles al daño post-isquemia, la isquemia-anoxia

cerebral global aguda provoca alteraciones transitorias de la frecuencia de la actividad multineuronal.

BIBLIOGRAFIA.

1. GRANGER, C.V., GREER, D.S., LISET, E., COULOMBE, R., O'BRIEN, E. : Measurement of outcomes of care for stroke patients. *Stroke*, 6:228-244, 1978.
2. SNYDER, B.D., RAMIREZ-LASEPAS, M., LIPPERT, D.M. : Neurological status and prognosis after cardiopulmonary arrest. I. A retrospective study. *Neurology*, 27:807-811, 1977.
3. SAFAR, P. : Introduction: On the evolution of brain resuscitation. *Crit. Care. Med.*, 6:199-202, 1978.
4. MYERBURG, R.J., CONDE, C.A., SUNG, R.J. : Clinical, electrophysiologic, and hemodynamic profile of patients resuscitated from prehospital cardiac arrest. *Am. J. Cardiol.*, 68:568-576, 1980.
5. EISENBERG, M.S., COPASS, M.K., HALSTROM, A. : Management of out-of-hospital cardiac arrest: Failure of basic emergence medical technician services. *J. A. M. A.*, 243:1049-1051, 1980.
6. EARNEST, M.P., YARNEL, P.R., MERRIL, S.L., KNAPP, G.L. : Long term survival and neurological status after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Neurology (N Y)*, 30:1298-1302, 1980.
7. SAFAR, P.: Reanimatology: The science of resuscitation. *Crit. Care. Med.*, 10:134-136, 1982.
8. KOTILA, M., WALTIMO, O., MIEMI, M.L., LAAKSONEN, R., LEMPINEN, M. : The profile of recovery from stroke and factors influencing outcome. *Stroke*, 15:1039-1044, 1984.
9. SAFAR, P. : Recent advances in cardiopulmonary-cerebral resuscitation: a review. *Ann. Emerg. Med.*, 13:856-861, 1984.
10. ABRAMSON, N.S., SAFAR, P., DETRE, K.F. : Neurologic recovery after cardiac arrest: effect of duration of ischemia. *Crit. Care. Med.*, 13:930-931, 1985.
11. Standards and guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiac care (ECC). *J. A. M. A.*, 255:2905-2954, 1986.

12. ROLFSEN, M.L., DAVIS, W.R.: Cerebral function and preservation during cardiac arrest. *Crit. Care. Med.*, 17:283-292, 1989.
13. NEMOTO, E.M. : Pathogenesis of cerebral ischemia-anoxia. *Crit. Care. Med.*, 6:203-214, 1978.
14. YOTIS, A., VIGOURET, J.M. : Modifications de la neurotransmission dans l'infarctus cérébral. *Agressologie*, 23:9-12, 1982.
15. PLUM, F. : What cause infarction in ischemic brain? *Neurology (N Y)*, 33:222-233, 1983.
16. RAICHLE, M.E. : The pathophysiology of brain ischemia. *Ann. Neurol.*, 13:2-10, 1983.
17. WHITE, B.C., AUST, S.D., ARFORS, K.E., ARONSON, L.D. : Brain injury in ischemic anoxia: Hypothesis extension. A tale of two ions? *Ann. Emerg. Med.*, 13:862-867, 1984.
18. DEARDEN, N.M. : Ischaemic brain. *Lancet*, 2:255-259, 1985.
19. GRAHAM, D.I. : The pathology of brain ischaemia and possibilities for therapeutic intervention. *Br. J. Anaesth.*, 57:3-17, 1985.
20. HEUSER, D., GUGGENBERGER, H. : Ionic changes in brain ischaemia and alterations produced by drugs. *Br. J. Anaesth.*, 57:23-33, 1985.
21. MELDRUM, B., EVANS, M., GRIFFITHS, I., SIMON, R. : Ischaemic brain damage. The role of excitatory activity of the calcium entry. *Br. J. Anaesth.*, 57:44-46, 1985.
22. SIESJO, B.K., WIELOCH, T. : Cerebral metabolism in ischaemia: neurochemical basis for therapy. *Br. J. Anaesth.*, 57:47-62, 1985.
23. ROTHMAN, S.M., OLNEY, J.W.: Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann. Neurol.*, 19:105-111, 1986.
24. KAPLAN, J., DIMLICH, R.V.M., BIROS, M.H., HEDGES, J. : Mechanisms of ischemic cerebral injury. *Resuscitation*, 15:149-169, 1987.

25. ALLEN, K., BUSZA, A.L., CROCKARD, H.A., FRACKOWIAK, R.S.J., GARDIAN, D.G., PROCTOR, E., ROSS RUSSELL, R.W., WILLIAMS, S.R.: Acute cerebral ischemia: Concurrent changes in cerebral blood flow, energy metabolites, pH, and lactate measured with hydrogen clearance and ^{31}P and ^1H nuclear magnetic resonance spectroscopy. III, Changes following ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 8:816-821, 1988.
26. DEMEDIUK, P., FADEN, A.I.: Arachidonic acid metabolites and membrane lipid changes in central nervous system injury. En: Stein, d.g., Sabel, B.A. (Eds.). *Pharmacological approaches to the treatment of brain and spinal cord injury.* Plenum Press, New York, 1988. pp.23-42.
27. KLATZO, I.: Role of edema in the pathophysiology of ischemic injury. En: Somgen, S. (Ed.). *Mechanisms of cerebral hypoxia and stroke.* Plenum Press, New York, 1988. pp. 53-56.
28. KOGURE, K., TANAKA, J., ARAKI, T. : The mechanism of ischemia-induced brain cell injury. *Neurochem. Pathol.*, 9:145-170, 1988.
29. KRAUSE, G.S., WHITE, B.C., AUST, S.D., NAYINI, N.R., KUMAR, K. : Brain cell death following ischemia and reperfusion: A proposed biochemical sequence. *Crit. Care Med.*, 16:714-726, 1988.
30. SMITH, M.L., SIESJO, B.K.: Acidosis related brain damage: immediate and delayed events. En: Somgen, S. (Ed.). *Mechanisms of cerebral hypoxia and stroke.* Plenum Press, New York, 1988. pp. 57-71.
31. YASUMOTO, Y., PASSONEAN, J.V., FEUSSNER, G., LUST, W.D.: Metabolic alterations in fiber layers of the CA1 region of the gerbil hippocampus following short-term ischemia: High energy phosphates, glucose-related metabolites, and amino acids. *Metab. Brain. Dis.*, 3:133-149, 1988.
32. HANASEN, A.J., LUNDBAEK, J.A.: Ion distributions in brain during ischemia. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 1:353-356, 1989.
33. KASS, I.S., ABRAMOWICZ, A.E., COTTRELL, J.E.: Brain metabolism during ischemia and anoxia. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 1:264-266, 1989.

34. KEMPSKI, O.: Mechanisms of ischemic cerebral damage: The role of glial cells. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 1:267-271, 1989.
35. KITAGAWA, K., MATSUMOTO, M., ODA, T., NIIIBE, M., HATA, R., HANDA, N., FUKUNAGA, R., ISAKA, Y., KIMURA, K., MAEDA, H., MIKOSHIBA, K., KAMADA, T.: Free radical generation during brief period of cerebral ischemia may trigger delayed neuronal death. *Neuroscience* 35: 551-558, 1990.
36. PULSINELLI, W.A., BRIERLEY, J.B., PLUM, F.: Temporal profile of neural damage in a model of transient forebrain ischemia. *Ann. Neurol.*, 11:491-498, 1982.
37. HOSSMANN, K.A. : Post-ischemic resuscitation in the brain: selective vulnerability versus global resistance. En: Kogure, K., Hossmann, K.A., Siesjo, B.K., Welsh, F.A. (Eds.). *Molecular mechanisms of ischemic brain damage. Progress in Brain Research, Vol 63.* Elsevier Science Publ. Co., New York, 1985. pp. 3-17.
38. SCHMIDT-KASTNER, R., HOSSMANN, K.A., GROSSE OPHOFF, B.: Relationship between metabolic recovery and the EEG after prolonged ischemia of cat brain. *Stroke* 17:1164-1169, 1986.
39. CRAIN, B., NADLER, J.V.: Selective neuronal cell death after transient forebrain ischemia in the mongolian gerbil. En: Somgen, S. (Ed.). *Mechanisms of cerebral hypoxia and stroke.* Plenum Press, New York, 1988. pp. 35-47.
40. CRAIN, B.J., WESTERKAM, W.D., HARRISON, A.H., NADLER, J.V.: Selective neuronal death after transient forebrain ischemia in the mongolian gerbil: A silver impregnation study. *Neuroscience* 27: 387-402, 1988.
41. KIRINO, T., TAMURA, A., SANO, K.: Early and late neuronal damage following cerebral ischemia. En: Somgen, G. (Ed.). *Mechanisms of cerebral hypoxia and stroke.* Plenum Press, New York, 1988. pp. 23-34.
42. LIN, C.S., POLSKY, K., NADLER, J.V., CRAIN, B.J.: Selective neocortical and thalamic cell death in the gerbil after transient ischemia. *Neuroscience* 35:289-299, 1990.

43. NAKANO, S., KOGURE, K., FUJIKURA, H.: Ischemia-induced slowly progressive neuronal damage in the rat brain. *Neuroscience* 38:115-124, 1990.
44. SCHMIDT-KASTNER, R., GROSSE OPHOFF, B, HOSSMANN, K.A.: Pattern of neuronal vulnerability in the cat hippocampus after one hour of global cerebral ischemia. *Acta Neuropathol.*, 79:444-455, 1990.
45. SCHMIDT-KASTNER, R., FREUND, T.F.: Selective vulnerability of the hippocampus in brain ischemia. *Neuroscience* 40:599-636, 1991.
46. ITO, V., SPATZ, M., WALKER, J.T., KLATZ, I.: Experimental cerebral ischemia in mongolian gerbils. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 32:209-223, 1975.
47. BASKIN, D.S., HOSOBUCHI, Y. : Naloxone reversal of ischaemic neurological deficit in man. *Lancet*, 2:272-275, 1981.
48. FROST, E.A.M. : Brain preservation. *Anesth. Analg.*, 60:821-823, 1981.
49. AGNOLI, A., LEONARDIS, G., PALESSE, N. : Utilization de l'alfatesine dans le traitement du coma traumatique et vasculaire. *Agressologie*, 23:65-68, 1982.
50. BALDY-MOULINIER, M. : La protection pharmacologique cérébrale. *Agressologie*, 23:3-8, 1982.
51. TODD, M.M., CHADWICK, H.S., SHAPIRO, H.M., DUNLOP, B.J., MARSHALL, L.F., DUECK, R. : The neurologic effects of thiopental following experimental cardiac arrest in cats. *Anesthesiology*, 57:76-87, 1982.
52. GISVOLD, S.E., SAFAR, P., HENDRICKX, H.L., RAO, G., MOOSSY, J., ALEXANDER, H. : Thiopental treatment after global brain ischemia in pigtailed monkeys. *Anesthesiology*, 60:88-96, 1984.
53. NEWBERG, L.A. : Cerebral resuscitation: advances and controversies. *Ann. Emerg. Med.*, 13:853-856, 1984.
54. GISVOLD, S.E., STEEN, P.A. : Drug therapy in brain ischaemia. *Br. J. Anaesth.*, 57:96-109, 1985.
55. SHAPIRO, H.M. : Barbiturates in brain ischaemia. *Br. J. Anaesth.*, 57:82-95, 1985.

56. STEEN, P.A., GISVOLD, S.E., MIDLE, J.H., NEWBERG, L.A., SCHEITHAUER, B.W., LANIER, W.L., MICHEFELDER, J.D. : Nimodipine improves outcome when given after complete cerebral ischemia in primates. *Anesthesiology*, 62:406-414, 1985.
57. ADAMS, P.H., PLINGER, C.P., BARSAN, W.G., BUTLER, M.J., GRAFF-RADFORD, N.R., BROTT, T.G., BILLER, J., DAMASIO, H., TOMSICH, T., GOLBERG, M., SPILKER, J.A., BERLINGER, E., DAMBROSIA, J., BIROS, M., HOLLERN, R. : A dose escalation study of large doses of naloxone for treatment of patients with acute cerebral ischemia. *Stroke*, 17:404-409, 1986.
58. DESPHANDE, J., WIELOCH, T. : Flunarizine, a calcium entry blocker, ameliorates ischemic brain damage in the rat. *Anesthesiology*, 64:215-224, 1986.
59. HOFF, J.T. : Cerebral protection. *J. Neurosurg.*, 65:579-591, 1986.
60. MABE, H., NAGAI, H., TAKAGI, T., UMEMURA, S., OHNO, M.: Effect of nimodipine on cerebral functional and metabolic recovery following ischemia in the rat brain. *Stroke*, 17:501-505, 1986.
61. BRAILOWSKY, S.: Therapeutic approaches in subjects with brain lesions. En: Stein, D.G., Sabel, B. A. (Eds.). *Pharmacological approaches to the treatment of brain and spinal cord injury*. Plenum Press, New York, 1988. pp. 1-21.
62. FEENEY, D.M., SUTTON, R.L. : Pharmacotherapy for recovery of function after brain injury. *CRC Crit. Rev. Clin. Neurobiol.*, 3:135-197, 1987.
63. CERVANTES, M., RUELAS, R., SANCHEZ, R., ALVAREZ-RESENDIZ, G. : Brain injury following cardiorespiratory arrest in cats. *Bol. Estud. Med. Biol., Méx.*, 37:17-27, 1989.
64. CHOI, D.W.: NMDA antagonists and hypoxic neuronal injury. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 1:357-359, 1989.
65. HOFFMAN, W.E., PREKEZES, C.: Benzodiazepines and antagonists: Effects on ischemia. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 1:272-277, 1989.

66. KARLSSON, B.R., STEEN, P.A.: Barbiturates for global and focal ischemia. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 1:278-283, 1989.
67. WARNER, D.S.: Volatile anesthetics and the ischemic brain. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 1:290-294, 1989.
68. SCHLAEPFER, W.W., ZIMMERMAN, V.J.P. : Mechanisms underlying neuronal response to ischemic injury. Calcium activated proteolysis of neurofilaments. En: Kogure, K., Hossmann, K.A., Siesjo, B.K., Welsh, F.A. (Eds.). *Molecular mechanisms of ischemic brain damage. Progress in Brain Research, Vol 63. Elsevier Science Publ. Co., New York, 1985. pp. 185-196.*
69. ANDINE, P., JACOBSON, I., HAGBERG, H.: Calcium uptake evoked electrical stimulation is enhanced postischemically and precedes delayed neuronal death in CA1 of rat hippocampus. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 8:799-807, 1988.
70. CHOI, D.W. : Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *T. I. N. S.*, 11:465-469, 1988.
71. SIESJO, B.K. : Calcium, ischemia, and death of brain cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 522:638-661, 1988.
72. KAZDA, S., HOFFMEISTER, F., GARTHOFF, B., TOWART, R. : Prevention of post-ischemia impaired reperfusion of the brain by nimodipine (BAY-9736). En: Gotoh, G., Nagai, H., Tazaki, Y. (Eds.). *Cerebral blood flow and metabolism. Acta Neurol. Scand., Suppl. 72, Vol 60. Copenhagen. Munksgaard, 1979. pp. 78-80.*
73. HARPER, A.M., CRAIGEN, L., KAZDA, S. : Effect of the calcium antagonist nimodipine on cerebral blood flow and metabolism in the primate. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1:349-356, 1981.
74. HARRIS, R.J., BRANSTON, N.M., SYMON, L., BAYHAN, M., WATSON, A. : The effect of calcium antagonist, nimodipine, upon physiological response of the cerebral vasculature and its possible influence upon focal cerebral ischemia. *Stroke*, 13:759-766, 1982.

75. STEEN, P.A., NEWBERG, L., MIDLE, J.H., MICHENFELDER, J.D.: Nimodipine improves cerebral blood flow and neurological recovery after complete cerebral ischemia in the dog. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 3:38-43, 1983.
76. STEEN, P.A., NEWBERG, L., MIDLE, J.H., MICHENFELDER, J.D.: Cerebral blood flow and neurological outcome when nimodipine is given after complete cerebral ischemia in the dog. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 4:82-87, 1983.
77. WHITE, B.C., WINEGAR, C.D., WILSON, R.F., HOEHNER, P.J., TROMBLEY, J.H.: Possible role of calcium blockers in cerebral resuscitation: A review of the literature and synthesis for future studies. *Crit. Care Med.*, 11: 202-207, 1983.
78. WINEGAR, C.P., HENDERSON, O., WHITE, B.C., JACKSON, R.E., O'HARA, T., KRAUSE, G.S., VIGOR, D.N., KONTRY, R., WILSON, W., SHELBY-LANE, C. : Early amelioration of neurological deficit by lidoflazine after fifteen minutes of cardiopulmonary arrest in dogs. *Ann. Emerg. Med.*, 12:471-477, 1983.
79. HEFFEZ, D.S., PASSONNEAU, J.V. : Effect of nimodipine on cerebral metabolism during ischemia and resuscitation in the mongolian gerbil. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 5:523-528, 1985.
80. MOHAMED, A.A., GOTOH, O., OSBORNE, K.A., MC CULOCK, J., MEDELOW, A.D., TEASDALE, G.M., HARPER, A.M. : Effect of pretreatment with the calcium antagonist nimodipine on the local cerebral blood flow and histopathology after middle cerebral artery occlusion. *Ann. Neurol.*, 18:705-711, 1985.
81. ROY, M.W., DEMPSEY, R.J., MEYER, K.L., DONALDSON, D.L., TIBS, P.A., YOUNG, A.B. : Effects of verapamil and diltiazem on acute stroke in cats. *J. Neurosurg.*, 63:929-936, 1985.
82. BARNET, G.H., BOSE, B., LITTLE, J.R., JONES, S.C., FRIEL, H.T. : Effect of nimodipine on acute focal cerebral ischemia. *Stroke*, 17:884-890, 1986.
83. FORSMAN, M., FLEISCHER, J.E., MIDLE, J.H., STEEN, P.A., MICHENFELDER, J.D. : The effects of nimodipine on cerebral blood flow and metabolism. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 6:763-767, 1986.

84. FUJISAWA, A., MATSUMOTO, M., MATSUYAMA, T., VEDA, H., WANAKA, O., YONEDA, S., KIMURA, K., KAMADA, T. : The effect of the calcium antagonist nimodipine on the gerbil model of experimental cerebral ischemia. *Stroke*, 17:748-752, 1986.
85. MEYER, F.B., ANDERSON, R.E., YAKSH, T.L., SUNDT, T.M. JR.: Effect of nimodipine on intracellular brain pH cortical blood flow and EEG in experimental focal cerebral ischemia. *J. Neurosurg.*, 64:617-626, 1986.
86. MICHENFELDER, J.D., MIDLE, J.H. : Nimodipine does not affect cerebral lactate levels following complete ischemia in dogs. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 7:619-624, 1987.
87. ROSENTHAL, R.E., HAMUD, F., FISKUM, G., VARGHESE, P.J., SHARPE, S.: Cerebral ischemia and reperfusion: Prevention of brain mitochondrial injury by lidoflazine, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 7:752-758, 1987.
88. VIBULSRESTH, S., DIETRICH, W.D., BUSTO, R., GINSBERG, M.D. : Failure of nimodipine to prevent ischemic neuronal damage in rats. *Stroke*, 18:210-216, 1987.
89. ALPS, B.J., CALDER, C., HASS, W.K., WILSON, A.D. : Comparative protective effects of nicardipine, flunarizine, lidoflazine, and nimodipine against ischaemic injury in the hippocampus of the mongolian gerbil. *Br. J. Pharmacol.*, 93:877-883, 1988.
90. BERGER, L., HAKIM, M.: Calcium channel blockers correct acidosis in ischemic rat brain without altering cerebral blood flow. *Stroke* 19:1257-1261, 1988.
91. GROTTA, J.C., PETTIGREW, L.C., ROSENBAUM, D., REID, C., RHOADES, H., MC CANDLESS, D. : Efficacy and mechanism of action of a calcium channel blocker after global cerebral ischemia in rats. *Stroke*, 19:47-454, 1988.
92. HADANI, M., HAKIM, M.: Nicardipine reduces calcium accumulation and electrolyte derangement in regional cerebral ischemia in rats. *Stroke* 19:1125-1132, 1988.
93. HADDON, W.S., PROUGH, D.S., KONG, D., PETROZZA, P. : Effects of nimodipine on the production of thromboxane A2 following total global cerebral ischemia. *J. Neurosurg.*, 69:416-420, 1988.

94. IZUMIYAMA, K., KOGURE, K. : Prevention of delayed neuronal death in gerbil hippocampus by ion channel blockers. *Stroke*, 19:1003-1007, 1988.
95. LYDEN, P.D., ZIVIN, J.A., KOCHLAR, A., MAZZARELLA, V. : Effects of calcium channel blockers on neurologic outcome after focal ischemia in rabbits. *Stroke*, 19:1020-1026, 1988.
96. REID, K.H., MARRANNES, R., WAUQUIER, A.: Effects of flunarizine on normal and injured rat cerebral cortex. In: Somjen, G. (Ed.). *Mechanisms of cerebral hypoxia and stroke*. Plenum Press, New York, 1988. pp. 389-399.
97. SAUTER, A., RUDIN, M., WIEDERHOLD, K.H. : Reduction of neural damage in irreversible cerebral ischemia by calcium antagonists. *Neurochem. Pathol.*, 9:211-236, 1988.
98. SUTHERLAND, G., LESIUK, H., BOSE, R., SIMA, A. : Effect of mannitol, nimodipine, and indomethacin singly or in combination on cerebral ischemia in rats. *Stroke*, 19:571-578, 1988.
99. WAUQUIER, A., ASHTON, D., CLINCKE, H.C. : Brain ischemia as a target for Ca²⁺ entry blockers. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 522:478-490, 1988.
100. BORGERS, M., VAN REEMPTS, J.: Effects of Ca⁺⁺ entry blockers on ischemic brain. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 1:368-374, 1989.
101. KUWAKI, T., SATOH, H., ONO, T., SHIBAYAMA, F., YAMASHITA, T., NISHIMURA, T. : Nivaldipine attenuates ischemic degradation of gerbil brain cytoskeletal proteins. *Stroke*, 20:78-83, 1989.
102. LAZAREWICZ, J.W., PLUTA, R., SALINSKA, E., PUKA, M.: Beneficial effect of nimodipine on metabolic and functional disturbances in rabbit hippocampus following complete cerebral ischemia. *Stroke*, 20:70-77, 1989.
103. LE VERE, T.E., BRUGLER, T., SANDIN, M., GRAY-SILVA, S.: Recovery of function after brain damage: facilitation by the calcium entry blocker nimodipine. *Behav. Neurosci.*, 103:561-565, 1989.

104. WAUQUIER, A., MELIS, W., JANSSEN, P.A.: Long-term neurological assessment of the post-resuscitative effects of flunarizine, verapamil and nimodipine in a new model of global complete ischemia. *Neuropharmacology*, 28:837-846, 1989.
105. GELMERS, G.H. : The effects of nimodipine on the clinical course of patients with acute ischemic stroke. *Acta Neurol. Scand.*, 69:232-239, 1984.
106. GELMERS, H.J., GORTERS, K., DE WEERDT, C.J., WIEZER, J.A.: A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N. Eng. J. Med.*, 318:203-207, 1988.
107. BELLEMAN, P., SHADE, A., TOWART, R.: Dihydropyridine receptor in rat brain labeled with 3H -nimodipine. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 80:2356-2360, 1983.
108. SUPAVILLAI, P., CORTEZ, R., PALACIOS, J.M., KOROBATH, M.: Calcium entry blockers: autoradiographic mapping of their binding. En: Kogure, K., Hossmann, K.A., Siésjo, B.K., Welsh, F.A. (Eds.). *Molecular mechanisms of ischemic brain damage. Progress in Brain Research. V 63.* New York, Elsevier Science Publishers. 1985. pp. 89-95.
109. SPEDDING, M.: Three types of Ca^{2+} channels explain discrepancies. *Trends Pharmacol. Sci.*, 8:115-117, 1987.
110. TSIEN, R.W., LIPSCOMBE, D., MADISON, D.V., BLEY, K.R., FOX, A.P.: Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *TINS*, 11:431-437, 1988.
111. GIFFORD, R.G., CHOI, D.W.: Neuronal calcium channels. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 1:364-367, 1989.
112. SCRIBINE, A., BATTYE, R., HOFFMEISTER, F., KAZDA, S., TOWART, R., GARTHOFF, B., SCHUTTER, G., RAMSCH, K-D, SCHERLING, D.: Nimodipine. En: Scriabine A. (Ed.) *New Drugs Annual: Cardiovascular drugs.* Raven Press, New York. 1985. pp 197-218.
113. CERVANTES, M., CHAVEZ-CARRILLO, I., ANTONIO-OCAMPO, A.: Effects of nimodipine on multiunit activity of several brain structures following acute global cerebral ischemia-anoxia in cats. *Bol. Estud. Med. Biol. Méx.*, 40: 21-30, 1992.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

114. BRIERLY, J.B., MELDRUM, B.S., BROWN, A.W. : The threshold of neuropathology of cerebral "anoxic-ischemic" cell change. Arch. Neurol., 29:367-374, 1973.
115. HOSSMANN, K.A., KLEIHUES, P.: Reversibility of ischemic brain damage. Arch. Neurol., 29:375-384, 1973.
116. NEMOTO, E.M., BLEYAERT, A.L., STEZOSKI, S.W., MOOSY, J., RAO, G.R., SAFAR, P.: Global brain ischemia: a reproducible monkey model. Stroke, 8:558-564, 1977.
117. NEMOTO, E.M., ERDMANN, W., STRONG, E., RAO, G.R., MOOSY, J.: Regional brain PO₂ after global ischemia in monkeys: evidence for regional differences in critical perfusion pressures. Stroke, 10:44-51, 1979.
118. NEISS, W.D. : Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. Stroke, 14:329-331, 1983.
119. CHIN, J.H., BUCKHOLTZ, T.M., DE LORENZO, R.J. : Calmodulin and protein phosphorylation: implications in brain ischemia. En: Kogure, K., Hossmann, K.A., Siësjo, B.K., Welsh, F.A. (Eds.). Molecular mechanisms of ischemic brain damage. Progress in Brain Research, Vol 63. Elsevier Science Publ. Co., New York, 1985. pp. 169-184.
120. KIRINO, T., TAMURA, A., SANO, K.: Selective vulnerability of the hippocampus to ischemia-reversible and irreversible types of ischemic cell damage. En: Kogure, K., Hossmann, K.A., Siësjo, B.K., Welsh, F.A. (Eds.). Molecular mechanisms of ischemic brain damage. Progress in Brain Research, Vol 63. Elsevier Science Publ. Co., New York, 1985. pp. 39-58.
121. PULSINELLI, W.A. : Selective neuronal vulnerability. morphological and molecular characteristics. En: Kogure, K., Hossmann, K.A., Siësjo, B.K., Welsh, F.A. (Eds.). Molecular mechanisms of ischemic brain damage. Progress in Brain Research, Vol 63. Elsevier Science Publ. Co., New York, 1985. pp. 29-37.
122. WELSH, F.A. : Role of vascular factors in regional ischemic injury. En: Kogure, k., Hossmann, K.A., Siësjo, B.K., Welsh, F.A. (Eds). Molecular mechanisms of ischemic brain damage. Progress in Brain Research, Vol 63. Elsevier Science Publ. Co., New York, 1985. pp. 19-27.

123. WIELOCH, T. : Neurochemical correlates of selective neuronal vulnerability. En: Kogure, K., Hossmann, K.A., Siësjo, B.K., Welsh, F.A. (Eds.). Molecular mechanisms of ischemic brain damage. Progress in Brain Research, Vol 63. Elsevier Science Publ. Co., New York, 1985. pp. 69-85.
124. MOLLER, M., HOLM, B., SINDRUP, E., NIELSEN, B.L. : Electroencephalographic prediction of anoxic brain damage after resuscitation from cardiac arrest in patients with acute myocardial infarction. Acta. Med. Scand., 203:31-37, 1978.
125. HEISS, W.D., ROSNER, G.: Functional recovery of cortical neurones as related to degree and duration of ischemia. Ann. Neurol., 14:294-301, 1983.
126. SUZUKI, R., YAMAGUCHI, T., LI, C.L., KLATZO, I.: The effects of 5-minute ischemia in mongolian gerbils. II. Changes of spontaneous neuronal activity in cerebral cortex and CA1 sector of hippocampus. Acta. Neuropathol. (Berl.), 60:217-222, 1983.
127. SUZUKI, R., YAMAGUCHI, T., INABA, Y., WAGNER, H.G.: Microphysiology of selective vulnerable neurones. En: Kogure, K., Hossmann, K.A., Siësjo, B.K., Welsh, F.A. (Eds.). Molecular mechanisms of ischemic brain damage. Progress in Brain Research, Vol 63. Elsevier Science Publ. Co., New York, 1985. pp. 59-68.
128. ARMSTRONG, D.R., NEILL, K.H., CRAIN, B.J., NADLER, J.B.: Absence of electrographic seizures after transient forebrain ischemia in the mongolian gerbil. Brain Res., 476:174-178, 1989.
129. CHANG, H.S., SASAKI, T., KASSEL, N.F.: Hippocampal unit activity after transient cerebral ischemia in rats. Stroke, 20:1051-1058, 1989.
130. FREUND, T.F., BUZSAKI, G., PROHASKA, O.J., LEON, A., SOMOGYI, P.: Simultaneous recording of local electrical activity, partial oxygen tension and temperature in the rat hippocampus with a chamber-type microelectrode. Effects of anesthesia, ischemia and epilepsy. Neuroscience, 28:539-549, 1989.

131. MELDRUM, B.S.: Metabolic effects of prolonged epileptic seizures and the causation of epileptic brain damage. En: Rose, F.C. (Ed.). Metabolic disorders of the nervous system. Pitman, London, 1981. pp. 175-187.
132. GRIFFITHS, T., EVANS, M.C., MELDRUM, B.S. : Intracellular sites of early calcium accumulation in the rat hippocampus during status epilepticus. Neurosci. Lett., 30:329-334, 1982.
133. SIMON, R.P., GRIFFITHS, T., EVANS, M.C., SWAN, J.H., MELDRUM, B.S.: Calcium overload in selective vulnerable neurones of the hippocampus during and after ischemia: an electron microscopy study in the rat. J. Cereb. Blood Flow Metab., 4:350-361, 1984.
134. KAMPHUIS, W., HUISMAN, E., WADMAN, W.J., BERGKAMP, F.J., LOPEZ DA SILVA, F.H.: Transient increase of cytoplasmatic calcium concentration in the rat hippocampus after kindling-induced seizures. An ultrastructural study with the oxalate-pyro-antimonate technique. Neuroscience, 29:667-674, 1989.
135. DE RIU, P.L., SUSSINI, G., RUJU, P.: Anticonvulsant activity of althesin on experimental epilepsy. Br. J. Anaesth., 54:343-347, 1982.
136. DAVIS, D.W., HAWKINS, R.A., MANS, A.M., HIBBARD, L.S., BIEBUYCK, J.F.: Regional cerebral glucose utilization during althesin anesthesia. Anesthesiology, 61:362-368, 1984.
137. BARKER, J.L., HARRISON, N.L., LANGE, G.D., OWEN, D.G.: Potentiation of gamma-aminobutyric acid - activated chloride conductance by a steroid anaesthetic in cultured rat spinal neurones. J. Physiol., 386:485-501, 1987.
138. KEANE, P.E., BIZIERE, K.: The effects of general anaesthetics on gabaergic synaptic transmission. Life Sci., 41:1437-1448, 1987.
139. JOHANSEN, F.F., DIEMER, N.H.: Enhancement of GABA neurotransmission after cerebral ischemia in the rat reduces loss of hippocampal CA₁ pyramidal cells. Acta Neurol. Scand., 84:1-6, 1991.

140. BUCHWALD, J.H., HOLSTEIN, S.B., WEBER, D.S.: Multiple unit recording technique, interpretation and experimental application. En: Thompson, R.F., Patterson, M.M. (Eds.). Bioelectric Recording Techniques, Vol 1A. Academic Press, New York, 1973. pp. 201-242.
141. CERVANTES, M., DE LA TORRE, L., BEYER, C.: Analysis of various factors involved in EEG synchronization during milk drinking in the cat. Brain Res., 91:89-98, 1975.
142. WINTERS, W.D., MORI, K., SPOONER, C.E., KADO, R.T.: Correlation of reticular and chocular multiple unit activity with evoked responses during wakefulness and sleep. I. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 23:539-545, 1967.
143. GUZMAN-FLORES, C., ALCARAZ, M., FERNANDEZ-GUARDIOLA, A.: Rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. Bol. Inst. Estud. Med. Biol., Méx., 16:29-31, 1958.
144. DOWNIE, M.M., HEATH, R.W.: Basic Statistical Methods. Harper and Row Publ. Inc., New York, 1983.
145. SIEGEL, S.: Non Parametric Statistics for the Behavioral Sciences. McGraw Hill Co., New York, 1956.
146. JOUVET, M.: Neurophysiology of the states of sleep. Physiol. Rev., 47:89-98, 1967.
147. MOLINARI, G.F., LAURENT, J.P.: A classification of experimental models of brain ischemia. Stroke, 7:14-17, 1976.
148. WAUQUIER, A., EDMONDS, H.L., CLINCKE, G.H.C.: Cerebral resuscitation: pathophysiology and therapy. Neurosci. Biobehav. Rev., 11:287-306, 1987.
149. KARPIAK, S.E., TAGLIAVIA, A., WAKADE, C.G.: Animal models for the study of drugs in ischemic stroke. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 29:403-414, 1989.
150. WALTZ, A.G.: Effect of blood pressure on blood flow in ischemic and in non-ischemic cerebral cortex. Neurology, 18:458-473, 1985.

151. SYMON, L.: Regional cerebrovascular responses to acute ischaemia in normocapnia and hypercapnia: An experimental study in baboons. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 33:756-762, 1970.
152. HOPE, D.T., BRANSTON, S.M., SYMON, L.: Restoration of neurological function with induced hypertension in acute experimental cerebral ischaemia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 41:186, 1978.
153. REHNCRONA, S., ROSEN, I., SMITH, M-L.: Effect of different degrees of brain ischemia and tissue lactic acidosis on the short-term recovery of neurophysiologic and metabolic variables. *Exp. Neurol.*, 87:458-473, 1985.
154. CHOPP, M., WELCH, K.M.A., TIDWELL, C.D., HELPERN, J.A.: Global cerebral ischemia and intracellular pH during hyperglycemia and hipoglycemia in cats. *Stroke*, 19: 1383-1387, 1988.
155. HOSSMANN, K.A.: Resuscitation potentials after prolonged global cerebral ischemia in cats. *Crit. Care Med.*, 16:964-971, 1988.
156. LEHMENKUEHLER, A., CASPERS, H., SPECKMAN, E-J., BINGMANN, D., LIPINSKI, H.G., KERSTING, U.: Neurons, glia, and ions in hypoxia, hypercapnia and acidosis. En: Somjen, G. (Ed.). *Mechanisms of Cerebral Hypoxia and Stroke*. Plenum Press, New York, 1988. pp.153-164.
157. VAZQUEZ-CRUZ, J., MARTI-VILLALTA, J.L., FERRER, I., PEREZ-GALLOFRE, A., FOLCH, J.: Progressing cerebral infarction in relation to plasma glucose in gerbils. *Stroke*, 21:1621-1624, 1990.
158. BARNETT, G.H., BOSE, B., LITTLE, J.R., JONES, S.C., FRIEL, H.T.: Effects of nimodipine on acute focal cerebral ischemia. *Stroke*, 17:884-890, 1986.
159. GLOBUS, M.Y.T., GINSBERG, M.D., BUSTO, R., DIETRICH, W.D., MARTINEZ, E., VALDEZ, I., SCHEIMBERG, P.: Dopamine and the susceptibility of striatal neurons to ischemia. En: Somgen, G. (Ed.). *Mechanisms of Cerebral Hypoxia and Stroke*. Plenum Press, New York, 1988, pp. 379-388.

160. JOYCE, J.N., LOESCHEN, S.K., MARSHAL, J.F.: Dopamine D₂ receptors in rat caudate-putamen: The lateral and medial gradient does not correspond to dopaminergic innervation. *Brain Res.*, 338:209-218, 1985.
161. SCHMIDT-KASTNER, R., PASCHE, W., SZYMAS, J., HOSSMAN, K.A.: Ischemic damage of rat hippocampus and basal ganglia: Light microscopical and biochemical changes. En: Somgen, G. (Ed.). *Mechanisms of Cerebral Hypoxia and Stroke*. Plenum Press, New York, 1988, pp. 83-90.
162. KITAI, S.T., SUGIMORI, M., KOCSIS, J.D.: Excitatory nature of dopamine in the nigro-caudate pathway. *Exp. Brain Res.*, 24:351-363, 1976.
163. HIRATA, K., YIM, C.Y., MOGENSON, G.J.: Excitatory input from sensory motor cortex to neostriatum and its modification by conditioning stimulation of the substantia nigra. *Brain Res.*, 321:1-8, 1984.
164. KNAPP, A.G., DOWLING, J.E.: Dopamine enhances excitatory aminoacid-gated conductance in cultured retinal horizontal cells. *Nature*, 325:437-439, 1987.
165. SUSUKI, R., YAMAGUCHI, T., KIRINO, T., ORZI, F., KLATZO, I.: The effect of 5-minute ischemia in mongolian gerbils: I. Blood-brain barrier, cerebral blood flow and local cerebral glucose utilization changes. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 60:207-216, 1983.
166. MOLLER, M., HOLM, B., SINDRUP, E., LYAGER-NIELSEN, B.: Electroencephalographic prediction of anoxic brain damage after resuscitation from cardiac arrest in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med. Scand.*, 203:31-37, 1978.
167. MELDRUM, B.S.: Metabolic factors during prolonged seizures and their relation to nerve cell death. *Adv. Neurol.*, 34:261-175, 1983.

168. JONKMAN, E.J., VAN DIEREN, A., VEERING, M.M., PONSEN, L., LOPEZ DA SILVA, F.H., TULLEKEN, C.A.F.: EEG and CBF in cerebral ischemia. Follow-up studies in humans and monkeys. En: Pfurtschler, G., Jonkman, E.H., Lopez da Silva, F.H., (Eds.). Brain ischemia: Quantitative EEG and imaging techniques. Progress in Brain Research, V 62. Elsevier Science Publ. Co., New York. 1984. pp. 145-171.
169. NAGATA, K., TAGAWA, T., HIROI, S., SHISHIDO, F., VEMURA, K.: Electroencephalographic correlates of blood flow and oxygen metabolism provided by positron emission tomography in patients with cerebral infarction. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 72:16-30, 1989.
170. TSUBOKAWA, H., OGURO, K., ROBINSON, H.P.C., MASUZAWA, T., KIRINO, T., KAWAI, N.: Abnormal Ca^{2+} homeostasis before cell death revealed by whole cell recording of ischemic CA1 hippocampal neurons. *Neuroscience*, 49:807-817, 1992.
171. SIESJO, B.K., BENGTSSON, F.: Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium pathology in brain ischemia, hypoglycemia and spreading depression: a unifying hypothesis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 9:127-140, 1989.
172. ROTHMAN, S.: Synaptic release of excitatory aminoacid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. *J. Neurosci.*, 4:1884-1891, 1984.
173. ROTHMAN, S., OLNEY, J.W.: Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann. Neurol.*, 19:105-111, 1986.
174. CHOI, D.W.: Glutamate neurotoxicity and diseases of the central nervous system. *Neuron*, 1:623-634, 1988.
175. MEYER, F.B., TALLY, P., ANDERSON, R., SUNDT, T.M., YAKSH, T., SHARBROUGH, F.W.: Inhibition of electrically induced seizures by a dihydropyridine calcium channel blocker. *Brain Res.*, 384:180-183, 1986.
176. MEYER, F.B., SUNDT, T.F., ANDERSON, R.E., TALLY, P.: Ischemic vasoconstriction and parenchymal brain pH. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 522:502-515, 1988.